

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON
Année scolaire 1901-1902. — N° 100

LES
Médicaments Sulfonés

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON.

Et soutenue publiquement le 23 Janvier 1902

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Ignace GUÉNOT

ÉLÈVE DE L'ÉCOLE DU SERVICE DE SANTÉ MILITAIRE DE LYON

Né à Rougegoutte (Haut-Rhin), le 31 mars 1879



LYON

IMPRIMERIE WALTENER & C^{ie}, SUCCESSIONS DE MOUGIN-RUSAND

3, RUE STELLA, 3

—
1902

LES
MÉDICAMENTS SULFONÉS



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553415_0018

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON
Année scolaire 1901-1902. — N° 100

LES
Médicaments Sulfonés

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 23 janvier 1902

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Ignace GUÉNOT

ÉLÈVE DE L'ÉCOLE DU SERVICE DE SANTÉ MILITAIRE DE LYON

Né à Rougegoutte (Haut-Rhin), le 31 mars 1879



LYON

IMPRIMERIE WALTENER & C^{ie}, SUCCESSIONS DE MOUGIN-RUSAND

3, RUE STELLA, 3

—
1902

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

MM. LORTET.	DOYEN.
LACASSAGNE	ASSESEUR.
CROLAS.	QUESTEUR.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. PAULET, CHAUVÉAU

PROFESSEURS

Cliniques médicales	}	MM. LÉPINE.
		BONDET.
Cliniques chirurgicales	}	BARD.
		PONCET.
Clinique obstétricale et Accouchements		X.
Clinique ophtalmologique.		FOCHIER.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques		GAYET.
Clinique des maladies mentales		GAILLETON.
Clinique des maladies des enfants		PIERRET.
Physique médicale		WEILL.
Chimie médicale et pharmaceutique		MONOYER.
Chimie organique et Toxicologie.		HUGOUNENQ.
Matière médicale et Botanique.		CAZENEUVE.
Parasitologie		FLORENCE.
Anatomie		LORTET.
Anatomie générale et Histologie		TESTUT.
Physiologie		RENAUT.
Pathologie interne		MORAT.
Pathologie externe		TEISSIER.
Pathologie et Thérapeutique générales.		AUGAGNEUR.
Anatomie pathologique		MAYET.
Médecine opératoire.		TRIPPIER.
Médecine expérimentale et comparée		POLLOSSON (M.)
Médecine légale		ARLOING.
Hygiène		LACASSAGNE.
Thérapeutique		COURMONT (J.).
Pharmacologie		SOULIER.
		CROLAS.

PROFESSEUR ADJOINT

Clinique des maladies des femmes	LAROYENNE.
--	------------

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES

Maladie des voies urinaires.	CHANDELUX, agrégé
Maladies des oreilles, du nez et du larynx	LANNOIS, —
Propédeutique médicale	ROQUE, —
Propédeutique chirurgicale	GANGOLPHE, —
Propédeutique de gynécologie	CONDAMIN, —
Anatomie pathologique	DEVIC, —
Physiologie	DOYON, —
Accouchements.	FABRE, —
Botanique.	BEAUVISAGE, —
Hydrologie et matières alimentaires	CAUSSE, D ^r ès-sciences

AGRÉGÉS

MM.	MM.	MM.	MM.
BEAUVISAGE.	VALLAS.	NOVÉ-JOSSERAND	CHATIN.
ROUX.	SIRAUD.	BÉRARD.	VILLARD.
COLLET.	DURAND.	SAMBUC.	TIXIER.
BOYER.	PIC.	BORDIER.	FABRE.
BARRAL.	PAVIOT.	COURMONT (P.).	REGAUD.
MOREAU.			

M. BEAUDUN, Secrétaire

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. SOULIER, *Président*; M. BARRAL, *Assesseur*;
MM. BÉRARD et COURMONT (P.), *Agrégés*.

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les Dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR SOULIER

Professeur de Thérapeutique

Médecin honoraire des Hôpitaux

Membre correspondant de l'Académie de Médecine

A MONSIEUR A. LUMIÈRE

Chevalier de la Légion d'honneur,

qui non seulement a mis à notre
disposition ses laboratoires de
Monplaisir, mais a été à
notre égard d'une affabilité,
d'une bonté qui resteront inef-
façables dans notre souvenir.

A MONSIEUR L. LUMIÈRE

Chevalier de la Légion d'honneur

A MONSIEUR J. CHEVROTIER

A MONSIEUR PHILIPPE BERGER

Chevalier de la Légion d'honneur

Professeur au collège de France

Membre de l'Institut

INTRODUCTION

L'opinion émise par les physiologistes qui se sont occupés d'étudier les propriétés des corps sulfonés est nettement formulée, pour la plupart des cas particuliers dans lesquels ces sortes de produits ont été soumis à l'expérimentation.

Il est généralement admis que les substances sulfoniques sont moins toxiques, plus solubles, mais aussi beaucoup moins actives que les corps dont elles dérivent.

Malgré cette juste considération, on a pu constater, dans ces dernières années, l'apparition d'un grand nombre de médicaments sulfonés nouveaux auxquels on a voulu attribuer une valeur égale et même supérieure à celle des produits non sulfonés.

Cette prétention n'était, d'ailleurs, pas basée généralement sur une étude expérimentale bien développée ; les auteurs qui ont proposé de tels composés se sont contentés, presque toujours, de coïncidences cliniques plus ou moins heureuses, pour introduire,

dans la thérapeutique, des agents qui ont dû être, les uns après les autres, abandonnés.

Ces échecs ne semblent pas avoir découragé les chimistes qui persistent à rechercher de nouveaux corps dans cette classe.

Devant cet état de choses, MM. Lumière et Chevro-
tier ont entrepris, depuis deux ans, des recherches pharmacodynamiques, dans le but de mieux préciser l'influence de la sulfonation.

Ce sont ces expériences qui ont inspiré notre travail.

Après un exposé historique sommaire, nous nous proposons de rapporter l'étude que nous avons faite de quelques produits sulfonés, en nous attachant plus particulièrement à rechercher ce que sont devenues les propriétés actives, spécifiques du médicament lorsqu'on le soumet à la sulfonation.

Notre attention s'est ainsi plus spécialement portée sur l'action antipyrétique et analgésique de l'antipyrine sulfonée, sur l'influence de la quinine sulfonique dans le paludisme, sur les modifications que la caféine sulfonée peut apporter dans la circulation, etc.

Nous comparerons enfin, dans chaque cas particulier, les propriétés du médicament à celles du même corps après sa sulfonation, et nous chercherons à dégager de cette étude quelques considérations générales.

GÉNÉRALITÉS SUR LES DÉRIVÉS SULFONIQUES

au point de vue chimique

Nous rappellerons que les dérivés sulfoniques résultent de l'introduction du groupement SO^3H dans un résidu monovalent de la série grasse ou de la série aromatique.

Les corps sulfonés peuvent se diviser en plusieurs catégories :

1° *Les dérivés sulfoniques vrais*, c'est-à-dire ceux dans lesquels le groupement SO^3H remplace un atome d'hydrogène lié au carbone; les corps suivants sont dans ce cas :



Acide benzène monosulfonique

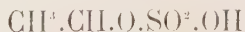


Acide iséthionique

2° *Les éthers sulfuriques des alcools et des phénols* dans lesquels le groupe SO^3H remplace un hydrogène d'un hydroxyle alcoolique ou phénolique, exemple :

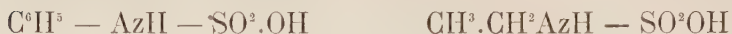


Ether sulfurique du phénol



Acide étylsulfurique

3° *Les anilides de l'acide sulfurique* pour lesquels la substitution sulfonique a été effectuée dans la fonction AzH^2 et remplace un atome d'hydrogène du groupe amine, nous pouvons citer à titre d'exemple les substances suivantes :



Sulfoniques vrais

Mode de formation. Propriétés générales

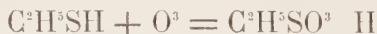
Nous indiquerons sommairement les principales réactions qui conduisent à l'obtention des dérivés sulfoconjugués.

A) DANS LA SÉRIE GRASSE, les dérivés sulfonés des carbures sont obtenus par les procédés suivants :

(1°) Par l'action des sulfites alcalins sur les iodures alcooliques :



(2°) Par oxydation des mercaptans :



(3°) Par oxydation des sulfocyanures au moyen de l'acide azotique :

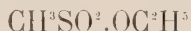


Propriétés. — Ces dérivés ne sont pas attaqués par l'acide azotique à l'ébullition.

En traitant leur sel de sodium par le perchlorure de phosphore on forme des sulfochlorures tels que le corps suivant :



Ces chlorures, à leur tour, donnent, avec les alcools, des éthers des dérivés sulfoniques, par exemple :



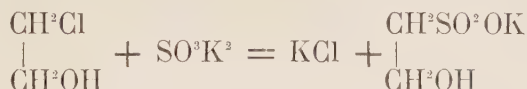
Les sulfochlorures traités par la poudre de zinc en présence d'alcool sont transformés en dérivés sulfoniques : $\text{CH}^3\text{SO}.\text{OH}$.

On obtient les dérivés sulfonés des alcools :

1^o En traitant les alcools primaires par l'anhydride sulfurique.

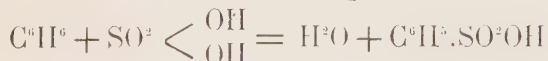


2^o Ces corps s'obtiennent également par l'action des sulfites alcalins sur les éthers monochlorhydriques des glycols bi-primaires.

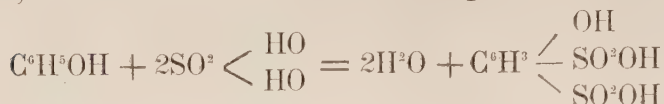


Les dérivés sulfoniques des acides peuvent être préparés par les procédés que nous avons rappelés à l'occasion de la sulfo-conjugaison des carbures.

B) 1^o DANS LA SÉRIE AROMATIQUE. — Les combinaisons appartenant à la série aromatique fournissent généralement les dérivés qui nous occupent lorsqu'on les soumet à l'action de l'acide sulfurique.



Avec l'acide sulfurique fumant on fait, dans certains cas, une double substitution sulfonique.



On peut également introduire dans le noyau un troisième groupement SO^3H , en chauffant la combinaison aromatique avec un mélange d'acide sulfurique et d'anhydride phosphorique.

2° Lorsque l'acide sulfureux, en solution alcoolique réagit sur les diazoïques des bases aromatiques, il donne naissance à un dérivé sulfoné :



3° Les thiophénols fournissent aussi, par oxydation, les corps qui nous intéressent.

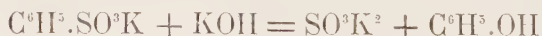


Propriétés. — Ces corps sont solubles dans l'eau, ainsi que leurs sels; ils sont très stables et ne se décomposent qu'à très haute température.

Par distillation sèche, ils donnent de l'anhydride sulfurique et le carbure correspondant :



La fusion alcaline conduit au phénol avec formation de sulfite alcalin :



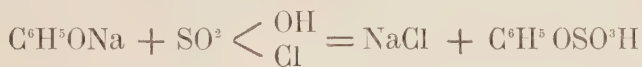
**Dérivés dans lesquels le groupe SO^3H remplace
un hydrogène alcoolique ou phénolique**

Dans la série grasse ces corps se forment par l'action de l'acide sulfurique sur les alcools.

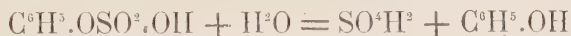


Pour obtenir la substitution du groupe SO^3H dans un hydroxyle phénolique, on traite les phénates alcalins par le pyrosulfate de potassium $\text{S}^2\text{O}^7\text{K}^2$.

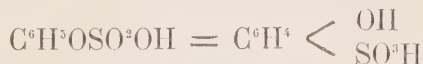
L'action de la chlorhydrine sulfurique sur les phénates conduit aux mêmes corps.



Propriétés. — Ces corps sont stables en présence des alcalins, mais ils se décomposent facilement par digestion avec les acides minéraux.



Par chauffage, ils subissent une transposition moléculaire qui les transforme en sulfoniques proprements dits :



Dérivés dans lesquels le groupe SO^3H remplace un atome d'hydrogène dans le groupement AzH^2 .

Ces corps se forment lorsqu'on fait réagir l'acide chlorosulfurique $\text{SO}^2 \begin{smallmatrix} \text{OH} \\ \text{Cl} \end{smallmatrix}$ sur une solution refroidie d'une amine dans le chloroforme.



Ces corps se décomposent facilement par les acides, en acide sulfurique et amine.

Par l'ébullition de l'acide sulfurique avec l'eau cette décomposition a déjà lieu, les sels résistent à l'ébullition.

HISTORIQUE

Depuis fort longtemps, les physiologistes ont tenté d'introduire les dérivés sulfonés dans la thérapeutique.

Dès 1881, Rabuteau (1) propose l'emploi du sulfophénate de soude, dont il étudie les propriétés pharmacologiques, et le mode d'élimination. Ses expériences qui ont porté sur le chien et sur lui-même montrent que ce produit est inoffensif, légèrement purgatif à haute dose.

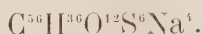
John Wood prescrit avec succès, la même année, le sulfophénate de zinc dans la gonorrhée, mais il est évident que cette dernière substance agit comme un sel de zinc quelconque, l'acide sulfophénique n'ayant, dans ce cas, aucune activité propre intéressante.

En 1882, Schrøetten (2), de Hambourg, découvre l'ichthyol, qu'il obtient par la distillation d'un minéral

(1) Société de Biologie.

(2) Journal pharmacie, 1889. — Bulletin thérapeutique, 1891.

bitumeux trouvé à Seefeld (Tyrol). Peu de temps après, on substitua à ce composé insoluble les ichthyosulfates de sodium et d'ammonium dont la constitution n'est pas bien définie et dont la formule brute, d'après les analyses de Beaumann et Schroeten serait :



D'après les essais physiologiques de ces auteurs, ces substances administrées à dose moyenne chez le chien, se sont montrées inoffensives.

C'est en 1883 que les ichthyosulfates ont été introduits dans la thérapeutique par Unna (1) qui a reconnu leur propriété curative dans certaines affections des téguments externes.

Ces produits se sont également montrés d'une efficacité incontestable dans les hyperémies locales telles que les engelures, brûlures, l'anthrax, le rhumatisme articulaire, l'acnée inflammatoire, l'érysipèle, etc.

Bien que la sulfonation détruise d'une manière constante toutes les propriétés thérapeutiques, il est incontestable, comme nous le verrons plus loin, que les ichthyosulfates ont conservé une activité non douteuse, et ces médicaments ont résisté à l'épreuve du temps.

La constitution inconnue des ichthyosulfates ne permet pas à l'heure actuelle de préciser les raisons pour lesquelles ces corps ont conservé des propriétés indiscutables malgré la sulfonation.

A côté de ces substances dont la découverte et l'emploi clinique sont dus surtout au hasard, un certain

(1) Bullet. therap., 1883, 86; 88, 1890, 93, 95, 97, 98. — Précis de thérapeutique, 96.

nombre d'auteurs ont systématiquement cherché à sulfoner les médicaments existants dans le but d'augmenter leur solubilité.

Le thyol est un produit que Jacobsen (1) a fait breveter en 1883 dans l'intention de faire concurrence à l'ichthyol. Ce corps, qui est obtenu par sulfuration, puis sulfonation de l'huile de gaz du commerce aurait, d'après l'inventeur, les mêmes propriétés que l'ichthyo-sulfate d'ammonium. Nous devons reconnaître que l'emploi de ce produit est maintenant à peu près abandonné.

Le tuménol de Neisser (2), préconisé vers la même époque, serait analogue à la substance précédente ; elle a d'ailleurs eu un sort analogue, et s'est fait également oublier.

C'est en 1885 que paraissent les importants travaux de Lépine et Cazeneuve (3), qui ont étudié l'action physiologique de quelques dérivés sulfonés des matières colorantes.

Alors que la rocelline, la fuchsine, le binitronaphtol sont notablement toxiques, ces savants ont démontré que les dérivés sulfonés de ces corps sont dénués de cette propriété.

La rocelline sulfonée donnée au chien à la dose d'un gramme par jour ne détermine aucun trouble chez cet animal. Le même produit administré pendant quinze

(1) Manquat, Thérapeutique, Archives de pharmacie, 1891.

(2) Pharmacie Zeitung, 1891.

(3) C. R. des séances de l'Académie des Sciences.

jours chez un homme atteint de néphrite, s'est montré de la même innocuité.

Bien plus, la sulfofuchsine à la dose de 10 grammes *pro die* donnée successivement pendant cinq jours n'a déterminé aucun effet physiologique.

Le binitronaphtol sulfonate de sodium expérimenté sur des chiens pendant dix jours, avec une dose quotidienne de 2 grammes, n'a produit aucun phénomène anormal et des doses massives de 4 grammes n'ont provoqué ni diarrhée, ni vomissements.

Ces auteurs ont donc les premiers reconnu que la sulfonation atténuée, lorsqu'elle ne les annihile pas, les propriétés toxiques des matières colorantes.

Deux ans plus tard (1887), Ehrlich (1) publie un remarquable article sur l'importance thérapeutique du groupe sulfonique.

Il généralise l'idée de Lépine et Cazeneuve et reconnaît que par l'introduction du groupement sulfo-acide, les corps vénéneux perdent leurs propriétés toxiques.

C'est en se pénétrant de ces vues théoriques que les chimistes se sont alors attachés à préparer des produits pharmaceutiques non toxiques, supposant que la sulfonation des corps primitifs pourrait laisser subsister leurs propriétés thérapeutiques.

On a d'abord proposé un certain nombre de produits antiseptiques sulfonés. Tels sont par exemple le sosoiodol (2) de Tromsdorf, l'aseptol, l'asaprol, la lorétine de Claus, l'antiseptol, etc.

(1) Therapeutische Monats hefte.

(2) Journal pharmacie, 1888. — Pharmacie Centralblatt (Hubert), 1889.

Le sosiodol, lancé par une réclame considérable en 1888, est le sel de sodium, de l'acide diiodo-para-phénol sulfonique, substance inodore, non toxique, soluble dans treize parties d'eau. Les sels de potassium, d'ammonium, de zinc, d'argent et de mercure de l'acide diiodophénol-sulfonique ont été également proposés.

Nous devons reconnaître que l'acide libre,



est antiseptique comme d'ailleurs tous les acides; quant aux sels, il est incontestable qu'ils ne doivent leurs propriétés qu'à la nature du métal combiné à l'acide. Les sels alcalins sont à peu près inactifs, tandis que les sels de Ag, de Hg et de Zn possèdent les propriétés antiseptiques que l'on rencontre dans tous les sels de ces métaux.

Le sel iodique ne cède pas son iode et traverse l'organisme sans altération.

L'aseptol (1) $\text{C}^6\text{H}^4\text{OHSO}^2\text{H}$ est le nom commercial donné à l'acide ortho-phénol sulfonique; c'est un corps très soluble, déliquescent même, qui est antiseptique en tant qu'acide, mais dont les sels alcalins sont dénués d'activité.

L'asaprol (2) $(\text{C}^{10}\text{H}^6\text{OHSO}^2\text{H})^2\text{Ca}$ est un naphtosulfonate de calcium qui a été proposé par Bang. Stackler et Dubief ont étudié le pouvoir antiseptique de ce produit, et Dujardin-Baumetz lui a trouvé des propriétés antithermiques, analgésiques et même diurétiques.

(1) Manquat thérapeutique.

(2) Stackler Dubief, 1882. — Stokwis. Leçons pharmacothérapie, 1898.

A la dose de 2 à 4 grammes par jour, il n'est pas toxique et ne détermine aucun phénomène fâcheux.

La lorétine (1) préparée par Claus dans le but de supplanter l'iodoforme est l'acide iodoxyquinoléine sulfonique ($C^9H^1Az.I.OH.SO^3H$); ce corps se présente sous forme de poudre, rappelant l'iodoforme, mais inodore, très stable et peu soluble dans l'eau.

Les sels de Na, Ca et Bi ont été proposés en thérapeutique; les premiers sont sans activité et le sel de bismuth ne paraît pas plus avantageux que le sous-nitrate de Bi.

L'antiseptol (2) est encore une substance sulfonée présentée comme succédanée de l'iodoforme.

On peut remarquer que ces principaux antiseptiques sulfonés n'ont pas conservé leur place dans la liste des médicaments et sont plus ou moins tombés dans l'oubli.

La sulfonation a été également réalisée, non plus sur des antiseptiques, mais sur des substances appartenant à d'autres classes thérapeutiques.

On a cherché par exemple à sulfoner la caféine dans le but d'augmenter la solubilité.

Merck a mis dans le commerce en 1893, sous le nom de symphorols (3), des sels alcalins de la caféine sulfonique.

Ce produit a fait l'objet de la thèse de R. Heyl (4), qui lui attribue une action diurétique supérieure à celle

(1) Archives des pharmacies, 1893, p. 423 à 481, Fraenkel.

(2) Fraenkel.

(3) Annales de Merck, 1893.

(4) Thèse Berlin, 1894.

de la caféine. La même année le *British medical Journal* publie un article critique concernant les symphorols et conclut que ce médicament déjà lancé dans la circulation ne présente aucune supériorité sur les autres diurétiques.

Nos expériences personnelles sur ce produit montreront ce qu'on peut en attendre.

En 1897, Ludovic O'Followel étudie le sel calcique du gaïacol sulfoné, corps auquel on a donné le nom de gaïacyl. Les expériences assez nombreuses de l'auteur, se rapportent principalement à l'action anesthésique du gaïacyl et à son emploi dans l'art dentaire. Il lui attribue des propriétés comparables à celles du gaïacol.

La pratique n'a cependant pas confirmé les conclusions de cet auteur et malgré l'inocuité relative de ce dérivé sulfonique, son emploi ne s'est pas généralisé. Il est incontestable que l'action anesthésique du gaïacol a été fortement atténuée par la sulfonation.

Heinz et Liebknecht ont introduit l'alumnol (1) dans la thérapeutique en 1898, proposant ce médicament comme un astringent antiseptique.

Il n'était pas nécessaire de recourir à l'acide naphтол-sulfonique pour préparer un sel d'aluminium nouveau, dans lequel l'acide ne joue aucun rôle propre et qui ne doit son action qu'à la nature du métal qui le salifie. Ce sel ne vaut d'ailleurs pas mieux qu'un autre sel quelconque d'aluminium.

Le sozol de Girard et Luscher, est un isomère de la

(1) Stokwis, 98

substance précédente et nous ne nous attarderons par conséquent pas à discuter ses propriétés.

Plus récemment on a cherché à appliquer la sulfonation aux agents chimiques antipyrétiques.

Les fabriques d'Ebberfeld (1) ont proposé en 1899 la cosaprine et la phésine qui sont des sels de sodium de l'acétanilide et de la phénacétine sulfoniques. Ces produits sont solubles dans l'eau, fort peu toxiques, mais par contre, il ne possèdent plus l'activité thérapeutique des anilides dont ils dérivent.

Malgré tous ces insuccès P. Jacob a étudié, en 1900, au point de vue pharmacodynamique, l'orthoforme sulfonate de sodium.

H. Soulier et Guinard avaient précédemment montré que l'orthoforme (paramidométaoxy benzoate de méthyle) injecté dans le péritoine du lapin est toxique à la dose de 0 gr. 50 par kilog. d'animal. Jacob a reconnu que le dérivé sulfoné ne produit aucun phénomène fâcheux lorsqu'il est administré à la dose de 1 gramme par kilogramme.

Les conclusions principales de cet auteur sont les suivantes : les propriétés physiologiques de l'orthoforme sont conservées dans l'orthoforme sulfoné ; ce dernier est un corps soluble, qui en injection intra-veineuse abaisse la température et produit l'hypoesthésie. Malgré cette affirmation, l'emploi de l'orthoforme sulfonate de sodium a été abandonné.

Baldacinni (2) a tenté de réhabiliter les sulfophénates

(1) Fraenkel page, 208-232.

(2) Pharmaceutical journal, 1900.

de cadmium et de lithium en leur attribuant la faculté de dissoudre l'acide urique. Le sulfophénate de cadmium aurait eu aussi son utilité dans le traitement de certaines ophtalmies. Là encore, ces substances jouissent des propriétés que possèdent en général les sel de lithium et de cadmium, et l'acide sulfophénique n'intervient que pour la salification de ces bases, sans apporter un nouvel élément d'activité.

Les éosolates (1) de Wend et Lehmann qui sont des sulfo-dérivés de la créosote, n'ont pas eu meilleure fortune et n'ont présenté quelque intérêt que dans les cas où l'acide éosolique a été combiné à une base autre, comme la quinine.

En 1900 et 1901, MM. Lumière ont poursuivi l'étude complète d'un grand nombre de dérivés sulfoniques, notamment ceux des médicaments suivants : cocaïne, morphine, crésol, acide benzoïque, résorcine, chloroforme, etc.

Leur but était de rechercher si quelques propriétés thérapeutiques auraient résisté malgré la sulfonation.

Ces auteurs ont constaté d'une manière générale la disparition de l'activité de toutes ces substances. Ils ont cependant reconnu dans des cas exceptionnels la possibilité de recourir avec avantage à la substitution qui nous occupe. Ils ont même avec succès préparé un sel organométallique disulfoné du mercure au sujet duquel nous reviendrons dans un chapitre spécial.

Enfin, on vient de préconiser, dans un important

(1) Journal pharmacie, 1900.

article (1) de E. Vogt, un dernier sulfonique, le thiocol qui est l'orthosulfogaïacolate de potassium dans lequel le groupe SO^3K se trouve fixé au carbone du noyau benzénique; substance qu'il ne faut pas confondre avec le gaïacyl, dont la substitution sulfonique remplace l'hydrogène de l'hydroxyle phénolique.

Vogt rappelle que le thiocol a été l'objet d'une première expérimentation en 1899, à la suite de laquelle Rosbach (2) et Jacquet ont constaté que ce produit n'est pas toxique, qu'il n'exerce aucune influence fâcheuse sur l'hématopoïèse et peut être administré à haute dose au lapin.

En outre, ces expérimentateurs ont remarqué que le thiocol ne détermine pas les troubles gastro-intestinaux qui accompagnent l'ingestion de la créosote ou du gaïacol.

L'expérimentation clinique du thiocol publiée par Vogt se rapporte à 15 tuberculeux du dispensaire de Montmartre. Les améliorations assez notables qu'il signale ne nous paraissent pas de nature à infirmer les conclusions formulées par tous les physiologistes qui ont étudié les sulfoniques.

L'examen des statistiques données par les sanatoria, dans lesquels la base du traitement de la tuberculose consiste simplement dans le repos et la suralimentation, fait ressortir la plupart du temps des résultats bien plus favorables. D'ailleurs, la valeur thérapeutique du gaïacol et de la créosote n'est-elle

(1) Page 8, Revue de thérapeutique 15 décembre, 1901.

(2) Presse médicale, 1899.

pas fort discutable, et très discutée au point de vue qui nous occupe; il nous semble alors peu rationnel d'admettre que la sulfonation qui rend les corps inertes et inactifs, ait précisément dans ce cas exagéré les propriétés du gaïacol.

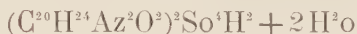
Nous avons entrepris l'étude pharmacodynamique de quelques corps sulfonés. C'est cette étude que nous résumerons dans les chapitres qui vont suivre.

QUININE SULFONÉE



Préparation. — Elle se prépare par l'action de l'acide sulfurique fumant sur le sulfate de quinine.

Le sulfate que j'ai employé était en partie seulement effleuré à l'air, car il contenait encore 8.44 % d'eau, alors que la formule de l'hydrate stable :



ne donne que 4.60 % d'eau.

On pèse 100 grammes de sulfate de quinine, 500 grammes d'acide sulfurique à 30 % d'anhydride. On place l'acide sulfurique dans un ballon et on ajoute le sulfate de quinine par petites portions, en évitant toute élévation de température.

L'addition terminée, on laisse en contact une heure environ, puis on verse la solution sulfurique dans trois litres à trois litres et demi d'eau distillée. (Cette solution aqueuse sursaturée par l'ammoniaque, ou la soude, ne donne pas de précipité, donc toute la quinine a été transformée). Lorsque la solution hydrosulfu-

rique est froide; on la sature par du carbonate de baryte. On essore bien le précipité de sulfate de baryte, on le lave avec un peu d'eau, et on le décompose exactement par une solution de sulfate de soude. On filtre et on a une solution très légèrement colorée en jaune.

On peut obtenir la quinine sulfonée à l'état solide. C'est alors une poudre blanche légèrement teintée en jaune; on la flaconne immédiatement, car elle absorbe très facilement l'humidité.

Telle est la quinine sulfonée: $C^{20}H^{23}So^3NaAz^2o^2$. Maintenant nous allons examiner quelles sont les *modifications apportés à la quinine par la sulfonation*; *quelle est l'action comparée de cette substance à celle des sels de quinine ordinaire, du chlorhydrate par exemple? C'est ce que nous allons voir.*

Toxicité. — Pour la déterminer nous avons fait de nombreuses expériences. Nous avons expérimenté sur des grenouilles, des cobayes et des lapins.

Chez la grenouille, la solution à 100/1.000 de quinine sulfonée, cause la mort en deux jours; avec la solution à 60/1.000, elle ne meure pas, tandis qu'avec le chlorhydrate de quinine ordinaire, il faut abaisser le taux de la solution à 0 gr. 50/1.000 pour qu'elle survive, et une solution au 1/1.000 la tue en trois jours.

Chez le cobaye, nous avons opéré par ingestion à dose massive et d'autre part par injection sous-cutanée pour déterminer la toxicité. Le tableau ci-

TOXICITÉ PAR INJECTION SOUS-CUTANÉE A DOSE MASSIVE

de la Quinine monosulfonate de sodium

COBAYES

DATE heure	Signalement	Poids	Poids du produit injecté par kilo	Température	OBSERVATIONS-AUTOPSIE
30 mai 9 ^h 20 10 ^h 5 11 ^h 1 ^h 30 2 ^h 3 ^h 15 4 ^h	Tricolore 2 yeux noirs	510 gr.	7 gr.	37° 8 37° 8 36° 8 36° 6 36° 35° 8 37° 37°	Injection sous-cutanée à 8 ^h 50 (solution 1/3) Mort à 4 ^h 30. La vessie est pleine d'une urine sanguinolente. L'intestin est légèrement congestionné. Rate de coloration rosée. Vésicule biliaire distendue. Foie : rien d'anormal macroscopiquement. Les poumons présentent de la congestion diffuse. Cœur : le myocarde est mou, s'affaisse de lui-même sur la table d'autopsie. Ses cavités contiennent des caillots.
14 juin 10 ^h 11 ^h 2 ^h 4 ^h 5 ^h 15 6 ^h 15 juin 7 ^h 45 9 ^h 10 ^h 45	tricolore œil gauche noir	500 gr.	8 gr.	38° 2 37° 8 37° 6 36° 35° 35° 33° 30° 30° 29°	Injection sous-cutanée à 9 heures (solution 1/5) Mort le 15 à midi. Vessie, pleine d'urine hémorragique L'intestin est légèrement congestionné. Rate : rien de particulier. Rein anémique. Foie : rien d'anormal. Poumons : congestion généralisée. Cœur : il ne paraît pas dilaté. Sang : au spectroscope il présente les bandes d'absorption de l'oxyhémoglobine.

joint, pris au hasard parmi beaucoup d'autres semblables, représente deux de ces expériences. Le coefficient toxique par kilogramme d'animal est de 7 gr. 10 (moyenne de douze expériences, voie sous-cutanée). L'ingestion à dose massive de quinine sulfonée donne un coefficient toxique par kilogramme un peu moins élevé encore.

Chez le lapin, il nous a fallu, en injection intraveineuse, (solution à 10/100 de quinine sulfonée), jusqu'à 8 gr. 03 par kilogramme pour tuer l'animal, ce qui représente par conséquent un équivalent toxique cent fois moins fort environ que celui du sulfate de quinine.

Nutrition. — Nous nous sommes adressés au chien, au cobaye et au lapin. Les lapins ont été divisés en trois lots. Le premier lot servait de témoin, le deuxième recevait la quinine sulfonée en ingestion, le troisième en injection sous-cutanée. Les deux derniers groupes qui avaient absorbé 0 gr. 20 de produit par kilogramme d'animal, n'ont pas diminué de poids.

Le tableau des expériences sur les cobayes, que nous publions ici, tout en représentant bien les conditions de l'expérience, montre aussi qu'ils n'ont pas ressenti d'influence fâcheuse du produit, pas de diminution de poids.

Nous avons aussi recherché si l'ingestion du produit ne déterminait pas de modification dans la quantité d'urée excrétée, ainsi que dans les proportions des divers éléments de l'urine. L'expérience résumée dans le tableau ci-joint, a été faite sur le chien. Nous y

ACTION DE LA QUININE SULFONÉE SUR LA NUTRITION

Injections sous-cutanées

COBAYES

DATES	TÉMOINS		DATES des INJECTIONS	INJECTIONS DE 0,05 PAR KILO			INJECTIONS DE 0,40 PAR KILO			
	1	2		3	4	5	6	7	8	
	tricolore deux yeux jaunes	blanc et noir œil droit noir		blanc et jaune deux yeux jaunes	tricolore deux oreilles noires	blanc œil droit jaune	blanc oreille droite noire	blanc et jaune œil gauche noir	blanc et jaune deux yeux blancs	
	Poids	Variat ^{on}	Poids	Variat ^{on}	Poids	Variat ^{on}	Poids	Variat ^{on}	Poids	Variat ^{on}
15 juin	430		15 juin	430	480	430	430	430	510	
22 —	470		29 —	450	520	480	480	480	570	
29 —	510		18 juillet	480	480	580	540	530	660	
13 juillet	570		4 août	550	530	680	630	630	740	
1 ^{er} août	570		10 —	560	550	690	650	620	690	
4 —	610		13 —	580	580	670	710	690	740	
10 —	610		16 —	580	480	670	730	680	750	
13 —	600		18 —	550	520	650	740	680	730	
16 —	610		20 —	570	550	700	720	670	740	
18 —	620		22 —	580	580	730	790	730	780	
20 —	650		24 —	600	590	780	790	760	810	
22 —	650			620	610	830	830	830	830	
25 —	680			680	660	800	890	840	840	
5 septembre	700		13 septembre	680	700	800	910	800	900	
13 —	730		18 —	780	750	840	960	890	880	
18 —	780		20 —	820	730	850	890	900	900	
20 —	770		22 —	770	740	800	800	900	900	
22 —	770		25 —	730	750	800	750	900	900	
25 —	750		27 —	700	750	810	710	900	830	
27 —	780			710	750	810	680	900	880	
2 octobre	750	+320		720	750	820	+250	+470	+370	

lisons que le poids est resté constant, malgré l'ingestion de 7 grammes de quinine sulfonique; l'urée, suivant les variations corrélatives de l'alimentation

ACTION DE LA QUININE SULFONÉE SUR LA NUTRITION PAR INGESTION

Variation des éléments de l'urine

CHIEN

Dates	Poids		Dose administrée	Alimentation en 24 h.			Vol. d'urine en 24 h.	Urée par litre	P ₂ O ₅ par litre	Na Cl par litre	Urée en 24 h.			P ₂ O ₅ en 24 h.	Na Cl en 24 h.
				Soupe		Boisson									
	K.	G.		K.	G.	C. C.	C. C.								
12 juin.	13	»		2	240	550	1700	4.42	0.60	17.54	7 »		1.02	29.81	
13 »				3	020	600	2800	3.32	0.37	14.10	9.29		1.03	39.40	
14 »				2	980	1100	1950	4.65	0.38	14.20	9.06		0.74	27.60	
15 »				0	950	350	1000	3.49	0.37	11.80	3.19		0.37	11.80	
16 »				2	320	1200	1250	8.37	0.58	15.90	10.40		0.72	19.87	
17 »				2	180	1350	1500	6.11	1.05	15.40	9.16		1.57	23.10	
18 »				1	130	750	1550	4.25	0.70	14.40	6.58		1.08	22.32	
19 »				1	050	350	700	8.24	0.97	19.20	5.76		0.67	13.40	
20 »				0	840	330	750	7.04	0.68	17.80	5.28		0.51	13.30	
21 »				2	540	1150	2000	4.25	0.43	16.34	8.50		0.86	32.68	
22 »				1	870	800	1750	3.85	0.30	17.70	6.73		0.66	30.97	
23 »				2	220	1050	2000	3.72	0.43	16.68	7.44		0.86	33.36	
24 »				0	680	450	650	7.18	0.74	18.23	4.66		0.48	11.84	
25 »				1	530	1100	2450	3.99	0.55	16.50	9.77		1.34	40 »	
26 »				2	816	550	1700	3.72	0.29	15.80	6.32		1.56	26.80	
27 »				2	560	650	2300	5.05	0.38	16.30	11.61		0.87	37.40	
28 »				2	350	1050	2000	4.52	0.27	15.48	9.04		0.54	30.96	
29 »				3	420	550	1950	4.65	0.45	15.60	9.06		0.87	20.42	
30 »				2	400	1200	2200	2.66	0.26	13.76	5.85		0.57	30.27	
1 ^{er} juil.				2	310	1200	1700	5.05	0.28	15.80	8.58		0.47	26.86	
2 »				2	380	1300	1900	4.52	0.60	15.82	8.58		1.14	30.05	
3 »				3	150	1050	2650	3.19	0.46	15.82	8.45		1.21	41.92	
4 »			1 gr.	2	400	750	2150	4.92	0.40	15.10	10.57		0.86	32.46	
5 »			1 »	3	370	300		4.25	0.27	15.90	12.11		0.76	45.31	
6 »			1 »	1	310	350	1950	4.65	0.25	15.10	9.06		0.48	29.44	
7 »			1 »	2	100	300	2300	4.15	0.27	13.93	9.47		0.62	32.03	
8 »				2	680	300	2000	5.71	0.43	14.79	11.42		0.86	29.58	
9 »				2	610	450	2400	4.38	0.51	14.44	10.51		1.22	34.65	
10 »			1 »	1	870	550	1250	4.78	0.57	14.79	5.97		0.71	18.48	
11 »			1 »	2	430	900	1250	3.99	0.39	14.62	4.98		0.48	18.27	
12 »			1 »	1	600	1250	1650	4.12	0.49	14.82	6.79		0.80	24.12	
13 »				0	330	450	1600	4.12	0.34	15.13	6.59		0.54	24.20	
14 »				2	550	1200	920	4.52	0.60	13.41	4.15		0.55	12.33	
15 »				2	820	550	1200	4.38	0.72	14.27	5.25		0.86	17.12	
16 »				0	980	1400	1550	4.65	0.39	15.48	7.20		0.55	23.90	
17 »															

n'avait pas augmenté, pas plus que les phosphates. Cette expérience est encore intéressante à un autre point de vue: au point de vue de l'action sur le rein. Elle nous montre que l'effet sur cet organe a été

DIGESTION PEPSIQUE. — QUININE SULFONÉE

HCL. à 4⁰⁰/₁₀₀.

Pepsine Schuchardt.

Albumine 50⁰/₁₀.

Date : 11 décembre.

BALLONS	SOLUTION acide	POIDS d'albumine	PEPSINE	POIDS du produit à essayer	VOLUME d'eau ajoutée	VOLUME total	POIDS de l'albumine digerée	VARIATIONS	OBSERVATIONS
T	50 ^{cc}	20 ^{cc}	2 gr.		30 ^{cc}	100 ^{cc}	1 gr.		
A	50	20	2	0 g. 10 quinine s.	30	100	1 » 52	+ 0,52	La solution d'albumine est composée de blanc d'œuf battu dans son volume d'eau.
B	50	20	2	0 » 25 »	30	100	1 » 24	+ 0,24	
C	50	20	2	0 » 50 »	30	100	1 » 28	+ 0,28	Les ballons sont portés à l'étuve pendant quarante-huit heures à 40° ; après qu'ils en sont retirés, ils sont filtrés. Le filtrat est porté à l'ébullition qui coagule l'albumine, puis cette albumine est retenue sur un filtre taré, séché et pesé. On a ainsi le poids de l'albumine restant.
D	50	20	2	1 »	30	100	1 » 40	+ 0,40	Retranchant ce poids de celui de l'albumine primitive, on a le poids de l'albumine digérée qui est celui donné comme résultat.
E	50	20	2	0 » 10 chl. quin.	30	100	1 » 16	+ 0,16	
F	50	20	2	0 » 25 »	30	100	0 » 96	— 0,04	

nul : nipolyurie, ni anurie. Ces résultats sont donc bien différents de ceux qu'on obtient avec la quinine du codex. Celle-ci ralentit les combustions organiques, économise l'azote total.

Digestion. — Même avec des solutions à 0 gr. 25/00 de quinine sulfonée, on n'observe pas de diminution dans le pouvoir saccharifiant de la ptyaline.

Digestion des albuminoïdes. — Nous extrayons des nombreuses expériences de MM. Lumière et Chevrotier, le tableau ci-contre. On y voit que 1 gramme de quinine sulfonée et même 2 grammes, ont une influence moins fâcheuse sur la diastase que 0 gr. 25 de chlorhydrate de quinine et 1 gramme de quinine sulfonée semble favoriser légèrement la digestion, tandis que le chlorhydrate, à la dose de 0 gr. 25, la diminue.

II^e tableau. — Les digestions in-vitro étant instituées comme précédemment, nous avons constaté : 1^o que la quantité d'amidon transformée, en fin de compte en glucose était identique dans les ballons qui recevaient, soit 0 gr. 25 de quinine monosulfonate de sodium, soit 0 gr. 25 de chlorhydrate de quinine ordinaire ; 2^o que les ballons avec quinine sulfonée, ou non, ne contenaient pas plus de glucose que les ballons témoins ; 3^o que la liqueur de Fehling ne réduit pas moins de glucose (ou plutôt de glucose et dextrine, car il est impossible de les séparer l'une de l'autre dans la réduction) dans le ballon qui a reçu 5 grammes de quinine sulfonée, que dans le ballon qui a reçu 0 gr. 25 de chlorhydrate ; 5 grammes de quinine

DIGESTIONS DIASTASIQUES — QUININE SULFONÉE

**Empois d'amidon à 25⁰⁰/100.
Solution de diastase à 2,5⁰⁰/100.
48 h. à l'éluve à 40°.**

Date : 3 Décembre.

Ballons	Volume d'empois	Volume Solution diastas.	Poids du Produit à essayer	Eau ajoutée	Volume total	Nature du milieu	Quantité de glucose	Résultats avec témoins à 1 de gl.	Moyennes	Variat.	OBSERVATIONS
	cent. cub.	cent. cub.		cent. cub.							
T	76	20	0	10	106		5,35	1	1	0	Les ballons indice α ont été soumis à une deuxième digestion, donc ne pas comparer pour le résultat le ballon T, avec le ballon T α et ainsi de suite.
T α	76	20	0	10	106		5,15	1	1	0	
A	76	20	0,05 quinine S.	10	106		4,80	0,89	0,98	-0,02	
A α	76	20	0 05 —	10	106		5,55	1,07	0,98	-0,02	
B	76	20	0,05 chl. quin.	10	106		5,45	1,01	1,01	+0,01	
B α	76	20	0,05 —	10	106		5,25	1,01	1,01	+0,01	
C	76	20	0,10 quinine S.	10	106		5,05	0,94	0,96	-0,04	
C α	76	20	0,10 —	10	106		5,10	0,99	0,96	-0,04	
D	76	20	0,10 chl. quin.	10	106		3,70	0,69	0,85	-0,15	
D α	76	20	0,10 —	10	106		5,15	1	0,85	-0,15	
E	76	20	0,25 quinine S.	10	106		5,25	0,98	1,01	+0,01	
E α	76	20	0,25 —	10	106		5,40	1,04	1,01	+0,01	
F	76	20	0,25 chl. quin.	10	106		4,80	0,89	0,95	-0,05	
F α	76	20	0,25 —	10	106		5,30	1,02	0,95	-0,05	
G	76	20	0,50 quinine S.	10	106		5,30	0,99	1	0	
G α	76	20	0,50 —	10	106		5,30	1,02	1	0	
H	76	20	1 gr. quinine S.	10	106		5,30	0,99	1,01	+0,01	
H α	76	20	1 gr. —	10	106		5,35	1,03	1,01	+0,01	
I	76	20	2 gr. —	10	106		4,95	0,92	0,98	-0,02	
I α	76	20	2 gr. —	10	106		5,45	1,05	0,98	-0,02	

sulfonée n'ont donc pas une influence défavorable sur la digestion des hydrocarbonés.

En résumé, tandis que 0 gr. 25 de chlorhydrate de quinine du codex diminue la quantité d'albumine digérée, 0 gr. 25 de sulfo-quinine l'augmente, et 0 gr. 50 l'augmente un peu plus. Il est vrai que nous avons affaire à des différences bien minimes dans notre tableau.

Nous avons d'autre part expérimenté, à titre de contrôle, *in vitro*, l'action de la quinine ordinaire et de la quinine sulfonée, sur une digestion de poudre de viande Rousseau.

Nous nous sommes servis, comme dans l'expérience précédente de HCL à 4 ‰, et de pepsine Schuchardt à 2.5 ‰.

Le volume total sur lequel devaient agir notre quinine, était de 100^{cc}. Il comprenait : 80 centimètres cubes de solution acide, 40 grammes de viande, plus 20^{cc} d'eau. Le tout était porté à l'étuve à 40° pendant 48 heures. Ici, nous avons constaté : 1° que les ballons ayant été additionnés de quinine, ne possédaient pas une quantité de peptone bien sensiblement supérieure à celle des ballons témoins ; 2° que le maximum de rendement en peptone correspond aux ballons additionnés de 0 gr. 25 de chlorhydrate de quinine ordinaire ou de 1 gramme de quinine sulfonée ; 3° si l'influence de la quinine sulfonique, n'a pas été plus défavorable en général à la digestion que celle du chlorhydrate de quinine ordinaire, elle ne lui a pas été supérieure, à quantité égale.

En résumé, la quinine sulfonée a une influence presque nulle sur la digestion.

Action locale sur les muqueuses. — Deux gouttes de quinine sulfonée de la solution au 1/2, injectées sous la conjonctive du lapin, ne produisent point d'effet fâcheux.

Sur la peau. — Un pansement appliqué 24 heures sur la peau excoriée par le rasoir, n'a pas produit d'effet fâcheux, bien plus la cicatrisation a été très rapide. Ces différentes raisons nous ont incité à étudier minutieusement l'action de la quinine sulfonée au point de vue antiseptique et antivégétatif.

Pouvoir antiseptique. — Voici de quelle façon l'expérience a été conduite.

Nous avons choisi une série de ballons identiques, nous avons distribué à chacun (préalablement stérilisé à l'autoclave), 10 grammes de sang et 90 grammes d'eau. Nous avons ensuite additionné les uns d'une solution de quinine, les autres d'une solution de quinine sulfonée et les avons porté à l'étuve à 38°.

Conclusions. — Les ballons témoins non additionnés de quinine ont fermenté en 48 heures; ceux ayant reçu 0 gr. 50 ou 1 gramme de quinine sulfonée ont fermenté au bout de 13 jours; ceux ayant reçu 5 grammes de quinine sulfonée après 14 jours; enfin dans les ballons contenant 1 gramme de chlorhydrate de quinine, la végétation est apparue le quatorzième jour, mais très légère; d'autre part ces derniers ballons sont restés clairs, rosés, à cause de la précipitation des albuminoïdes, alors que les ballons à quinine sulfonée étaient devenus noirs.

Pouvoir antivégétatif. — *Bacillus lactis*, *b. éberth*, *b. pyocyaneus*, *b. subtilis*, staphylocoque végètent en 48 heures dans des solutions au $1/50$ ou au $1/100$; par contre ils végètent après trois jours en solution à $1/1.000$ de chlorhydrate de quinine. En bouillon de bœuf peptoné au $1/250$ et au $1/500$ de quinine sulfonée toutes les cultures végètent en 36 heures, moins abondamment il est vrai que les cultures témoins dans le même temps. Toujours en bouillon peptoné mais cette fois avec $1/250$ et même $1/500$ de chlorhydrate de quinine ordinaire, tous les ballons sont stériles sauf pour le bacille pyocyanique.

Action sur les Infusoires. — Du foin de pays est mis dans de l'eau et laissé à température ordinaire pendant deux mois; le liquide est séparé grossièrement par la décantation, la partie liquide est rejetée; nous gardons la partie formée par les débris de foin, dans lequel une goutte mise sur lame montre, au microscope, la présence de nombreux infusoires se mouvant très rapidement dans le liquide.

11 décembre. — De cette bouillie contenant les infusoires, je prélève 50^{cc} , que je répartie dans 7 ballons.

Le premier sert de témoin.

Les six autres reçoivent de la quinine sulfonée, telle que les dilutions soient au 5‰ , 10‰ , 20‰ , 30‰ , 40‰ et 50‰ .

Le ballon 7 (50‰), examiné de suite, montre que tous les infusoires sont tués immédiatement après

le contact du produit sulfoné: les préparations examinées sont faites de suite après le contact.

Le ballon 6 (40 ‰), montre des infusoires dont les mouvements sont moins vifs.

Les ballons 2, 3, 4, et 5, examinés après 15 minutes, 30 minutes, 4 heures, 12 heures, 24 heures, 4 jours et 8 jours de contact, montrent des infusoires aussi abondants et aussi vifs que dans le ballon témoin.

Action du chlorhydrate de quinine sur les infusoires. — Sur ces mêmes infusoires, j'essaie quelle est la dose mortelle du chlorhydrate de quinine.

Après différents essais de solutions à 1 gr. ‰; 0 gr. 50 ‰; 0 gr. 40 ‰, dans lesquelles les infusoires sont morts instantanément, j'essaie la dose de 0 gr. 20 ‰, et, dans ces proportions, au bout de 10 minutes environ, les mouvements sont ralentis et les infusoires meurent au bout de 30 minutes environ. Nous n'avons pu déterminer la toxicité limite du chlorhydrate de quinine sur les infusoires, notre souche de même espèce étant épuisée.

Respiration et Circulation. — Nous avons étudié sur un chien les modifications qui surviennent dans la respiration, la circulation et la pression artérielle, lorsqu'on injecte dans la jugulaire de cet animal une solution de quinine sulfonate de sodium.

Nous avons enregistré trois courbes simultanées, correspondant à ces modifications respiratoire, circulatoire et manométrique, à l'aide de l'appareil gra-

phique de MM. A. et L. Lumière (1), appareil qui permet de prendre des tracés continus et, pour ainsi dire, indéfinis, des phénomènes physiologiques que l'on veut enregistrer.

Une quatrième inscription correspond au temps, divisé en secondes. Le tracé continu que nous avons ainsi recueilli a été découpé en feuilles numérotées, formant une sorte de livre, qui contient alors l'inscription des phénomènes survenus au cours d'une expérience, sans qu'il manque une seule seconde.

L'expérience a été faite dans les conditions suivantes : le chien, couché sur la table à vivisection, y avait la mâchoire et les quatre membres fixés par les moyens de contention ordinaires. La respiration était enregistrée au moyen du pneumographe de Guinard. La carotide étant découverte, on y introduisait une canule reliée au sphygmoscope de Chauveau, grâce auquel on pouvait recueillir le tracé du pouls, d'une part, et celui de la pression artérielle carotidienne, d'autre part. L'appareil était mis en relation avec un manomètre à mercure, d'après les dispositifs connus.

Les inscriptions étaient réglées de telle sorte, que le 0 de la pression corresponde à la ligne des secondes. L'injection était faite dans la veine jugulaire, à l'aide d'une aiguille de seringue de Pravaz, reliée par un tube de caoutchouc à une burette graduée.

Dans notre expérience, nous avons d'abord injecté une quantité relativement faible de quinine sulfonate de sodium, afin de suivre les effets physiologiques

(1) C. R. et Soc. de Biol. 1900.

résultant de cette première dose. Nous avons ensuite repris l'administration du produit en solution plus concentrée, en la continuant jusqu'à la mort de l'animal (1).

RESPIRATION ET CIRCULATION

Expérience du 11 juin

Chien de 25 kilos.

Heures	Feuilles	Cent. cubes écoulés	Nombre de respirations à la minute	Nombre de pulsations à la minute	Pression artérielle	Température
2 44	19	Tracé normal	218	130	189	39° 2
2 45	20	Début de l'injection Solut. 4 %	150	143	188	
2 49	28	41	240	132	189	39° 1
2 55	40	100	200	135	187	
	62	200	150	146	182	
		Solut. 40 %				
3 16	83	50	200	125	198	
3 22	97	100	171	128	193	39° 7
3 35	120	150	120	129	183	
3 46	144	250	73	136	196	39° 3
3 48	151	275	52	143	198	
4 35	265	325	31	142	197	39° 1
4 45	280	375	21	163	269	
4 51	292	425	26	180	252	39° 3
	305	475		222	262	
5		510				

Dans le tableau précédent, de même que dans le tracé enregistré, la première colonne indique l'heure à laquelle les phénomènes différents se sont produits;

La deuxième colonne mentionne les numéros de la feuille du tracé :

(1) Nous avons pris un tracé de 93 mètres de longueur, qui a été découpé en 310 feuilles de 30 centimètres.

La troisième indique le nombre de centimètres cubes écoulés ;

La quatrième, le nombre d'inspirations à la minute ;

La cinquième, le nombre de pulsations ;

La sixième, la pression artérielle moyenne ;

La septième, la température.

Observation de l'animal. — Chien de 25 kilos, en bonne santé, présentant une tachypnée intense au début de l'expérience. La mort survient en 2 h. 15, l'animal ayant reçu d'abord 200^{cc} d'une solution à 4 ‰, puis 510^{cc} d'une solution à 10 ‰, c'est-à-dire au total 59 grammes du produit. Le coefficient de toxicité a été, dans ce cas, de 2 gr. 36 par kilo.

A l'autopsie, on constate que les poumons sont fortement congestionnés ; le cœur contient du sang asphyxique ; le péricarde renferme un peu de liquide. Les reins sont cyaniques ; la rate violacée, le foie coloré et même noirâtre sur les bords. La vessie est très distendue. Elle contient 4 à 500 grammes d'urine très colorée, dans laquelle on a pu caractériser la quinine sulfonée. Le sang se réoxyde facilement à l'air et présente les bandes de l'oxyhémoglobine.

Etude du tracé. — Avant de commencer l'injection (2 h. 44), l'animal présente une tachypnée intense (de 150 à 218 inspirations par minute), tachypnée qui s'est maintenue pendant la plus grande partie de l'expérience. On comptait, au début, 130 pulsations par minute environ, et la pression carotidienne s'élevait à 189^{mm} de Hg. Température : 39°2.

Pendant toute la première période (de 2 h. 45 à 3 h. 15) de l'injection, correspondant à l'absorption de 200^{cc} de la solution à 4 ‰, c'est-à-dire à 8 grammes de produit, on ne constate aucune modification notable dans la respiration, la circulation et la température.

La même constance s'observe au début de l'injection de la solution à 10 ‰, et il faut injecter 150^{cc} de cette solution pour constater une diminution de la tachypnée; le nombre de pulsations restant toujours sensiblement constant, la respiration devient de moins en moins rapide, 120 respirations, puis 92, 73 et 52 par minute, correspondant respectivement aux volumes suivants de liquide injecté : 150^{cc}, 200^{cc}, 250^{cc} et 275^{cc}.

Pendant cette période (de 3 h. 35 à 3 h. 48), on remarque une très légère accélération cardiaque (129, 136, 140 pulsations à la minute), en même temps que la pression artérielle passe de 183 à 198^{mm} de Hg. et que la température monte de quelques dixièmes (maximum, 39°7).

On suspend de nouveau l'injection de 3 h. 50 à 4 h. 30. L'animal a reçu alors 31 gr. 5 de sel.

Pendant cette suspension, on peut remarquer que la respiration s'accélère de nouveau; elle atteint successivement le chiffre de 85, puis de 100 inspirations par minute; au contraire, le cœur est moins rapide, et le nombre de pulsations par minute tombe de 134 à 78, tandis que la pression artérielle reste constante, dans le voisinage de 195 à 200^{mm} de Hg.

On reprend alors l'injection (4 h. 30), que l'on continue jusqu'à la mort de l'animal; pendant cette dernière phase de l'intoxication, les phénomènes qui

s'étaient dessinés à la deuxième reprise de l'injection et qui paraissaient s'amender pendant l'arrêt de l'écoulement du liquide, reprennent plus d'importance.

Lorsqu'on a introduit successivement dans la circulation du chien, 325, 375, puis 425^{cc} de la solution à 40 ‰, le rythme respiratoire se ralentit, on ne compte que 21 respirations par minute; à 1 h. 45, avec 375^{cc}, la respiration devient superficielle, le nombre de pulsations augmente en même temps et la tachycardie s'accroît d'autant plus que l'on se rapproche de la période ultime; c'est ainsi que l'on passe de 140 pulsations à 163 pour 375^{cc}; puis à 180 et à 222 et 231 avec 475^{cc} injectés.

L'hypertension artérielle monte parallèlement; on note les pressions successives suivantes : 197^{mm} (avec 225^{cc}), 269^{mm} (avec 375^{cc}), 282^{mm} (450^{cc}). La pression maximum atteint parfois 300^{mm} dans la phase terminale.

Lorsque l'animal a reçu 475^{cc} de solution à 10 ‰ sa respiration s'arrête, alors que le cœur, toujours régulier, continue à battre énergiquement et que la pression carotidienne atteint son maximum; peu d'instantes après, le cœur s'arrête, et la pression tombe assez brusquement.

La température n'a pas varié, elle est encore à 39°3, au moment de la mort qui arrive à 5 heures, après l'injection de 59 grammes de produit.

Il faut remarquer que pendant cette expérience qui a duré cependant fort longtemps, on a été amené, à cause de la faible toxicité de la quinine sulfonate de sodium, à administrer des doses considérables d'une

solution très concentrée, très hypertonique, et avec une vitesse d'injection très grande.

Les troubles fonctionnels mécaniques provenant soit de la surcharge vasculaire, soit de la toxicité élevée du liquide, ont certainement joué un rôle important dans les phénomènes de la période préagonique. Il ne nous est pas permis de faire ici la part de ce qui revient, dans ces phénomènes, à l'action propre du médicament; nous pouvons seulement conclure de cette observation que ces doses assez fortes, atteignant même 1 gramme par kilo de poids vif sont sans action notable sur la respiration et la circulation.

Température. — Nous ne parlerons point des modifications survenues dans la courbe thermique des animaux sains absorbant de la quinine sulfonate de sodium. On a pu se convaincre, par la seule inspection des températures notées au cours de nos expériences sur la toxicité, la nutrition, la respiration, etc., que la quinine S. ne présentait pas plus d'intérêt à ce point de vue que la quinine ordinaire.

De nos études chez les animaux tuberculeux, les cobayes en particulier, il résulte que 0 gr. 05 par kilog. de poids vif sont, dans les premières heures, sans influence sur la température. Pas d'effet non plus sur le retour des exacerbations fébriles.

Hématozoaire de Laveran. — La synthèse de tous les faits recueillis précédemment, dans nos expériences sur les animaux, ne nous paraissant pas offrir la moindre contre-indication à l'emploi de la quinine S.,

chez l'homme, il était logique de rechercher alors si ce produit avait une influence thérapeutique salutaire dans le cas de paludisme.

Nous nous sommes adressés à des praticiens appelés, de par leur situation, à donner leurs soins journellement aux victimes de la malaria. Ainsi, pensions-nous, seraient évitées deux causes d'erreur dans les résultats.

Celle qui consisterait à traiter des fièvres larvées, des pseudo-malarias pour des fièvres palustres et à induire de là, à l'efficacité de la quinine S sur ces dernières; d'autre part, celle qui tiendrait à l'administration intempestive de la quinine sulfonate de sodium.

Je cite quelques observations :

OBSERVATION I

X... Paludisme contracté aux colonies, ravivé par la température froide de France, peu influencé par l'emploi quotidien du sulfate de quinine au cours de la traversée, a pris des accès tierces d'une violence extrême, très francs, depuis l'arrivée en France.

14 novembre. — Accès d'une durée de quatre heures, de 7 heures à 11 heures du matin. Dans la soirée, deux cachets de 1 gramme chaque de quinine sulfonée.

15 novembre. — Deux cachets de quinine S.

16 novembre. — Pas d'accès, deux cachets de quinine S.

17, 18, 19, 20, 21, 22 novembre, — Pas de quinine S, pas d'accès.

Le malade est guéri et en bon état.

OBSERVATION II

X... Paludisme contracté aux colonies, anémie palustre profonde, accès quotidiens débutant par un accès de toux quinteuse qui disparaît avec l'apparition du frisson. Commence le traitement le 21 novembre. Quinine ordinaire sans effet le 27. Alors, 2 gr. 50 de quinine sulfonate de sodium en injection intra-musculaire. Le malade reste assoupi pendant deux heures après l'injection, comme s'il était sous l'influence d'un narcotique. Le 28 novembre, ni accès, ni quinine. Dans la nuit du 29 au 30 accès léger. Le 30 au matin, 2 gr. 60 de quinine sulfonate de sodium, *viâ* intra-musculaire, un peu de torpeur après l'injection. Pas d'accès le 30 novembre, ni le 1^{er} décembre.

Plusieurs autres observations nous resteraient à citer.

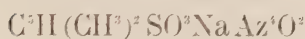
Nous dirons pour l'honneur du praticien qui a bien voulu nous les communiquer, et pour que l'impartialité de ses observations soit hors de conteste, que l'examen bactériologique pratiqué avant et après l'administration de quinine S, avait été positif dans le premier cas, et négatif dans le second, c'est-à-dire après la guérison quand la quinine sulfonée ne fut plus administrée.

A côté de ces cas heureux, nous pourrions publier d'autres cas, nombreux aussi, observés sur une vaste échelle, à Bougie notamment, mais qui ont été sans résultat. Dans les tierces et les quartes palustres, l'action de la quinine du codex est toujours absolument

mathématique; 2 grammes de quinine au début d'un accès tierce n'agissent pas sur cet accès, mais coupent toujours la fièvre pour cinq jours au moins, tandis que la quinine S. n'agit pas administrée dans les mêmes conditions.

Voilà ce qui résulte de la clinique de ces observateurs très distinguées, de sorte que les cas heureux du début nous paraissent susceptibles de l'interprétation suivante : ils ont été simple coïncidence. L'effort de la médication spécifique par la quinine S. sur l'héματοzoaire de Laveran a donc échoué ici.

CAFÉINE SULFONÉE

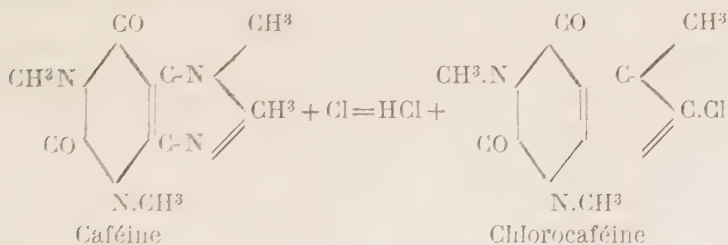


Préparation. — La caféine sulfonée se prépare en faisant réagir le sulfite de soude sur les dérivés chlorés ou bromés de la caféine.

Partons, par exemple, du dérivé chloré. L'opération comprend trois temps :

- 1^o Préparation de la chloro-caféine ;
- 2^o Action du sulfite de Na sur la chloro-caféine ;
- 3^o Purification.

I. La chloro-caféine se prépare par l'action du chlore sec sur une solution chloroformique de caféine desséchée à l'étude à 100°.



II. — On mélange la chloro-caféine avec une solution concentrée de sulfite de sodium. On chauffe à l'auto-

TOXICITÉ PAR INJECTION SOUS-CUTANÉE A DOSE MASSIVE
de caféine monosulfonate de sodium

COBAYES

DATE heure	Signalement	Poids	Poids du produit injecté par kilo	Température	OBSERVATIONS. — AUTOPSIE
1 ^{er} août 8 h. 45 9 15 9 50 10 45 1 05 2 45 3 40 4 30 5 30	Tricolore deux yeux noir jaune	350	3 gr.	37°6 37° 35°8 35°7 36°2 35°8 34°0 35°2	Injection sous cutanée solution à 4 0/0. <i>L'animal est mort dans la nuit du 1^{er} au 2 août.</i> Congestion générale. Le rein paraît coloré et conges- tionné. La rate ne présente rien d'anor- mal. Le foie est coloré, friable. Le cœur en diastole contient du sang. Les poumons sont fortement con- gestionnés. Au niveau de l'injection, le liquide n'est pas complètement absorbé. Il y a de la gélatinisation des tissus. Cet animal avait reçu 25 cc.
3 août 8 h. 40 9 » 9 55 10 40 1 15 2 45 4 35 5 40	Tricolore deux oreilles jaunes	320	3 gr.	37°5 36° 33°9 30°5 32°1 32°1 32°	Injection sous-cutanée, solution à 4 0/0. <i>Mort dans la nuit du 3 au 4.</i> Localement, le liquide ne paraît pas très bien absorbé. Le rein, la rate et le foie sont bien colorés, plus qu'à l'ordinaire. Les poumons sont congestionnés. Le cœur est mou et contient du sang. La vessie est pleine d'urine.

clavé à 130° pendant trois heures, on a finalement un précité composé par :

1° Le produit de la substitution de SO^3Na à Cl de la chloro-caféine ;

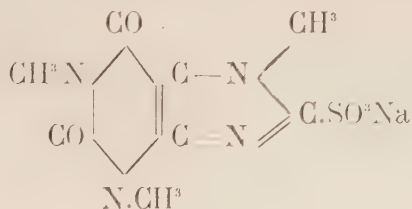
2° Du sulfite de soude ;

3° Du sulfate de soude ;

4° Du chlorure de sodium.

III. — La purification consiste à éliminer d'abord le sulfite de soude et le chlorure de sodium par l'acétate de plomb ; puis à se débarrasser de l'acétate de Na formé par l'alcool... etc...

Le résidu est une poudre très blanche à 15° ; 100 parties d'eau en dissolvent 15,87 parties, c'est de la caféine monosulfonate de sodium répondant à la formule de constitution.



Propriétés pharmacodynamiques de la caféine et de la caféine monosulfonate de sodium

Toxicité. — Nous savons que l'équivalent toxique de la caféine est pour les lapins de 0 gr. 08 à 0 gr. 10 et pour les chiens de 0 gr. 05. Quel est-il pour la caféine sulfonée? L'introduction du groupe SO^3H dans la molécule abaisse-t-elle le coefficient toxique, comme

il est logique de le penser *a priori*. Pour vérifier cette hypothèse, nous avons pris des cobayes en bonne santé, nous avons soumis ceux-ci à l'ingestion à dose massive de caféine sulfonée; ceux-là à l'injection sous-cutanée du même produit en notant successivement : les variations de température, de poids et l'heure. Dans les deux cas, nous avons employé des solutions à 4 %. Voici les résultats : l'équivalent toxique est de 3 grammes viâ sous-cutanée et de 6 grammes en ingestion. Le tableau page 52 donne l'analyse de plusieurs expériences et montre à quelle heure les animaux ont succombé. Les phénomènes constatés à la nécropsie y sont mentionnés.

Sur le lapin, les expériences faites au laboratoire de MM. Lumière nous ont donné un équivalent toxique égal à 4 grammes (par la voie intra-veineuse).

Ce qui fait une toxicité pour la caféine sulfonée de cent fois inférieure environ à celle de la caféine ordinaire.

Nutrition. — G. Sée et Lapicque ont prouvé, à l'encontre de Rabuteau, Doublet, Marvaud que la caféine était plutôt un agent d'usure qu'un agent d'épargne, qu'elle activait les combustions organiques, ce qui se traduisait la plupart du temps par une augmentation dans l'excrétion de l'urée et de l'azote total, d'où dénutrition.

Nous avons cherché à répéter quelques-unes de leurs expériences avec la caféine monosulfonate de sodium. Le tableau ci-contre, montre que nous avons pris un chien de 13 kil. 500. Pendant sept jours d'abord nous

ACTION SUR LA NUTRITION DE LA CAFÉINE MONOSULFONATE de Sodium

CHIENNE JAUNE. — INJECTIONS

Variation des éléments de l'Urine

DATES	Poids	Dose administrée	ALIMENTATION en 24 h.		Vol. d'urine en 24 h.	Urée par litre	p ₂ O ₂ par litre	Na Cl par litre	Urée en 24 h.	p ₂ O ₂ en 24 h.	Na Cl en 24 h.	OBSERVATIONS		
			Soupe	Boisson										
													K.	G.
5 août	13500		2.530	400	2.200	4.38	0.39	17.20	9.63	0.85	37.84			
6			3.020	700	2.300	5.32	0.47	18.05	12.23	1.08	41.51			
7			2.800	350	3.100	3.59	0.24	15.48	11.12	0.74	47.98			
8			1.960	600	1.300	3.71	0.45	16.85	7.42	0.58	21.90			
9			2.520	250	1.700	7.04	0.87	16.85	11.96	1.47	28.64			
10			950	150	1.300	5.45	0.64	16.16	7.08	0.83	21 »			
11			1.640	400	950	8.11	0.89	17.54	7.70	0.84	16.66			
12			520	450	1.150	5.75	0.98	18.06	6.26	1.12	20.76			
13		0	2.070	550	2.050	4.78	0.51	17.37	9.79	1.04	35.60	Injeet. s. cutan. de Caf. s		
14		0	1.590	900	2.500	4.25	0.28	16.16	10.62	0.70	40.40			
15			1.080	350	1.100	5.85	0.57	14.49	6.43	0.62	15.88			
16	14	»	0	50	1.260	600	1.750	5.05	16.34	0.78	28.50			
17		0	1.320	800	1.300	6.11	0.66	15.99	7.94	0.85	20.78			
18		0	1.080	600	1.300	6.91	0.85	15.82	8.98	1.10	20.56			
19			520	650	1.300	5.18	0.47	17.88	6.73	0.61	33.24			
20		0	2.010	650	1.950	3.85	0.36	17.37	7.50	0.70	33.87			
21		0	1.750	600	1.600	4.92	0.33	17.20	7.87	0.51	27.52			
22	14400	0	570	600	1.550	3.99	0.36	15.48	6.18	0.55	23.99			
23		0	2.060	400	1.100	3.59	0.38	15.99	3.94	0.41	17.58			
24		0	2.580	700	2.200	2.66	0.36	17.20	5.85	0.79	37.87			
25		0	2.020	300	2.000	5.58	0.32	14.44	11.16	0.64	28.88			
26			900	150	900	6.65	0.72	15.48	4.98	0.54	11.61			
27			1.420	350	1.250	8.24	0.60	18.23	10.30	0.75	22.78			
28			140	300	400	4.92	1.23	13.76	1.96	0.49	5.50			
29			2.450	600	1.200	3.85	0.68	20.64	4.62	0.81	24.76			
30			1.900	200	1.550	4.78	0.68	20.12	7.40	1.05	31.18			
31			2.260	200	1.600	3.45	0.57	16.51	5.52	0.91	26.41			
1 sept.			2.320	250	1.750	4.52	0.43	16.85	7.91	0.75	29.58			
2			2.050	450	1.450	4.25	0.28	17.71	6.16	0.40	25.67			
3			2.660	100	1.800	3.32	0.47	15.99	5.97	0.84	28.78			
4			1.050	450	950	4.12	0.33	17.20	3.91	0.31	16.34			
5			2.750	1.150	1.800	3.99	0.52	23.93	7.18	0.93	25.07			
6			1.800	450	1.500	5.05	0.35	17.20	7.57	0.52	25.80			
7	15	»	1.970	500	1.450	5.45	0.34	16.16	7.90	0.49	23.67			
8			1.970	700	1.250	2.92	0.41	17.02	3.65	0.51	21.23			
9			2.860	150	650	4.12	0.72	17.54	2.67	0.46	11.70			
10		2	»	1.750	400	1.200	3.05	0.59	18.06	3.69	0.70	21.07		
11		2	»	1.780	500	1.350	4.38	0.38	9.28	5.91	0.51	12.32		
12			730	100	700	5.18	0.81	10.32	5.62	0.56	7.22			
13	14	»	1.900	50	1.200	5.18	0.49	13.65	6.21	0.58	18.78			
14			900	250	720	2.66	0.80	15.41	1.94	0.57	9.65			
15			970	350	1.240	4.65	0.37	17.20	5.76	0.45	21.32			
16			1.460	450	1.100	4.78	0.36	17.02	5.25	0.39	18.72			
17		2	»	1.600	250	1.600	3.72	0.49	14.96	3.05	0.78	23.93		
18		2	»	1.600	200	1.200	2.66	0.41	13.76	3.19	0.49	16.51		
19		2	»	1.130	300	1.000	4.65	0.50	16.16	6.97	0.75	24.24		
20	15	»	2	»	2.150	100	1.000	2.52	0.49	14.16	2.52	0.49	14.16	
21			1.250	250										
22			500	100	1.300	2.92	0.47	16.85	3.79	0.61	21.90			
23			1.740	125	1.350	1.99	0.43	15.48	2.68	0.58	20.82			
24					350	1.72	1.17	20.29	0.60	0.40	7.10			
25			1.125	400	900	5.18	0.39	17.88	4.66	0.35	16.09			
26			900	400	1.100	3.72	0.36	16.34	4.09	0.50	17.97			
27	14	»												

l'avons tenu en observation, dosant son urée, les sels de son urine, notant la quantité d'urine excrétée, tout en lui fournissant une ration alimentaire d'entretien à peu près constante. Puis il a été soumis, pendant onze jours, à des injections quotidiennes de 0 gr. 50 de caféine sulfonée. Après cette première période de vingt jours, nous voyons :

1° Que l'animal n'a pas diminué de poids ;

2° Que l'excrétion de l'urée sécrétée en 24 heures n'a pas été sensiblement influencée. En effet, la quantité d'urée en 24 heures pendant les sept jours où l'animal était en observation, a oscillé entre 6 gr. 26 minimum et 12 gr. 23 maximum, alors que pendant les onze jours où la caféine sulfonée a été injectée, elle a oscillé entre 3 gr. 94 et 11 gr. 16. Même résultat, si nous faisons la moyenne des quantités d'urée excrétée dans l'une ou l'autre période. Ajoutons que les variations observées, soit dans les phosphates, soit dans le Na Cl urinaire ont été aussi minimales pour ne pas dire nulles.

Nous avons poussé l'expérience plus loin. L'animal a été remis en observation pendant quinze jours, sans recevoir de produit et nous avons étudié alors l'influence des fortes doses de caféine sulfonée. Il a reçu six injections de 2 grammes chacune, dans l'espace de onze jours. Cette fois encore mêmes résultats quant au poids, à l'urée, à P^2O^5 et à Na Cl. L'inspection du tableau renseignera mieux le lecteur que toute explication.

Les cobayes nous ont donné des résultats identiques. Malgré les petits traumatismes qu'ils ont eu à sup-

ACTION SUR LA NUTRITION — CAFÉINE MONOSULFONATE DE SODIUM

Injections sous-cutanées

COBAYES

DATES	TÉMOINS		DATES des INJECTIONS	Injections de 0,02 et de 0,05 par kilo				Injections de 0,05 et de 0,10 par kilo			
	1	2		3	4	5	6	7	8		
	Blanc et noir 2 yeux blancs	Tri-colore 2 oreilles noires		Blanc et noir oreille gauche noir et jaune	Blanc et noir oreille gauche noir	Blanc et jaune oreille droite noir	Oreille droite coupée	Blanc et jaune 2 yeux jaunes	Oreille gauche coupée		
	Poids Variat.	Poids Variat.	Poids Variat.	Poids Variat.	Poids Variat.	Poids Variat.	Poids Variat.	Poids Variat.			
6 août	670	690	6 août	560	620	630	590	720			
10 —	680	680	10 —	570	630	750	610	740			
13 —	680	680	13 —	580	630	760	620	730			
16 —	710	720	16 —	560	670	750	640	740			
18 —	680	710	18 —	540	630	670	630	730			
20 —	730	740	20 —	580	670	780	660	760			
22 —	730	760	22 —	590	680	770	650	760			
24 —	770	760	24 —	610	700	800	660	780			
1 ^{er} septembre	800	820	1 ^{er} septembre	650	720	780	700	800			
14 —	820	830	14 —	630	710	800	710	800			
18 —	830	860	18 —	670	750	790	830	820			
20 —	830	890	20 —	630	770	800	750	840			
22 —	820	870	22 —	670	630	800	700	800			
25 —	710	830	25 —	660	720	770	700	780			
27 —	830	830	27 —	670	720	790	690	780			
2 ^e octobre	840	900	2 ^e octobre	720	780	830	770	830			
6 —	850	870	6 —	700	780	850	740	820			
	+210	+270		+160	+200	+210	+150	+400			

porter, et dus aux injections successives de caféine sulfonée, ces animaux n'ont pas diminué de poids, le produit ne les a en rien inquiétés. Leurs diverses fonctions organiques n'en ont pas été troublées. Le tableau nous en convainc.

Des lapins, dans les mêmes conditions, nous ont donné les mêmes résultats.

Rein. — Il était intéressant d'étudier si la caféine monosulfonate de sodium avait les propriétés diurétiques que certains auteurs attribuent à la caféine ordinaire.

En se reportant à notre expérience précédente sur le chien, on verra que la diurèse n'a pas été modifiée par l'administration du produit; cela était d'ailleurs à prévoir; la caféine sulfonée n'ayant pas, ainsi que nous allons le voir, d'action appréciable sur le cœur.

Respiration. — Circulation. — Les modifications qui peuvent être apportées dans la respiration et la circulation à la suite de l'injection de la caféine sulfonate de sodium, ont été étudiées chez le chien par la méthode que nous avons indiquée à propos de l'étude de la quinine sulfonique.

On a pris de la même manière les tracés de la respiration, de la pression et du pouls avec le temps donné en secondes par le métronome.

Observation de l'animal. — Nous avons pris un chien de 8 kil. 950 en bonne santé. On injecte dans la veine jugulaire externe une solution de caféine monosulfonate à 4 %. L'on administre d'abord à deux re-

prises, 10 centimètres cubes de solution, afin de se rendre compte de l'action des faibles doses. A la suite de chacune de ces deux injections, on suspend pendant

RESPIRATION ET CIRCULATION

Expérience du 28 juillet 1900

Chien de 8 k. 950.

Heures	Feuilles	Cent. cubes écoulés	Nombre d'inspirations à la minute	Nombre de pulsations à la minute	Pression artérielle	Température
2 26	6	Normal	26	140	174	38° 9
2 30	22	Début de l'injection	22	140	183	
		10				
		Arrêt de l'injection				
	35		26	153	181	38° 8
	45		28	125	177	
	65		18	112	167	38° 9
2 58		Reprise de l'injection				
	74	15	20	140	162	39°
3 11	89	20	27	188	151	39°
		Arrêt de l'injection				
3 19	100		26	140	145	38° 9
	110		21	109	135	38° 8
3 47	119		33	90	127	
3 58		Injection continue				
	155	50	10	101	126	38° 7
4 17	170	75	7	63	139	
	180		7	74	122	
4 30	191	100	9	76	131	38° 7
	215	122	15	127	136	
4 57	234	141	mort			

une demi-heure l'écoulement du liquide, puis l'on reprend l'injection que l'on continue jusqu'à la mort de l'animal.

La dose totale injectée a été de 141^{cc}, soit 5 gr. 64 pour la masse.

A l'autopsie, on constate que les poumons présentent de la congestion diffuse; le cœur droit est dilaté, la rate, les reins et le foie sont de coloration légèrement cyanique; le sang est asphyxique et rougit facilement par agitation à l'air.

Nous avons résumé dans le tableau suivant, les renseignements les plus importants qui résultent de l'examen du tracé.

Etude du tracé. — Avant l'administration du produit le tracé montre que le nombre d'inspirations de l'animal en expérience était de 25 par minute avec 140 pulsations, la pression artérielle était de 180^{mm}, et la température 38°9.

Sous l'influence d'une première injection de 10^{cc}, de 2 h. 26 à 2 h. 30, on ne constate aucune modification importante, ni même appréciable dans la respiration, la circulation, la pression ou la température.

Une deuxième dose de 10^{cc}, injectée à 2 h. 58, ne détermine tout d'abord aucun changement, mais une demi-heure environ après l'arrêt de la deuxième injection, on constate (à partir de la feuille 110 du tracé) — le rythme respiratoire était constant sensiblement, — que le nombre des pulsations diminue (de 140 à 100 environ) en même temps que la pression tombe de 180^{mm} à 130^{mm}. La température n'a pas varié pendant ce temps.

A 3 h. 58 on reprend l'injection qui sera continuée sans interruption jusqu'à la mort de l'animal.

Lorsqu'on a injecté 50^{cc} de solution (feuille 155) le nombre des inspirations descend à 10 par minute, le

cœur et la pression ne subissent pas de nouvelles modifications.

Avec 75^{cc} (feuille 170) on ne compte plus que 7 inspirations à la minute et 63 pulsations; la pression reste à 139 et la température baisse de 2 dixièmes de degré seulement. Cet état respiratoire et circulatoire se maintient jusqu'à 4 h. 35 (110^{cc} écoulés).

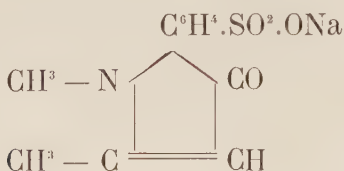
Dans la dernière phase de l'injection, on peut remarquer des variations nombreuses et importantes. Pendant cette période troublée, l'animal est dans un état nauséux constant; il vomit à plusieurs reprises, il a de la dyspnée intense de sorte que le tracé présente une irrégularité considérable.

Le rythme cardiaque et le rythme respiratoire sont désordonnés, et on remarque des variations de pression artérielle atteignant 80 mm. L'animal meurt à 4 h. 57, après avoir reçu 141^{cc} de solution.

La respiration s'est arrêtée la première, le cœur a continué à battre 2 minutes encore après l'arrêt respiratoire; la pression carotidienne pendant cette période ultime apnéique était encore en moyenne à 50^{mm}, avec même un maximum de 85^{mm}, 1 minute avant la mort.

Dans cette expérience, l'influence exercée par la caféine sulfonate de sodium sur les centres respiratoire et circulatoire a été plutôt une action dépressive. On n'a pu constater aucune action stimulante sensible soit sur le muscle cardiaque lui-même, soit sur les centres nerveux qui président à son fonctionnement.

ANTIPYRINE MONOSULFONATE DE SODIUM



A. Lumière a préparé l'antipyrine sulfonée en chauffant pendant 4 heures, au bain d'huile, l'antipyrine avec le double de son poids d'acide sulfurique à 30 % d'anhydride.

On pèse 50 grammes d'antipyrine que l'on dissout peu à peu dans 100 grammes d'acide sulfurique.

Il se produit une assez forte élévation de température.

On chauffe ensuite pendant 4 heures à 130°, au bout de ce temps, un peu de la liqueur acide, dissoute dans l'eau et traitée par une lessive de soude, ne donne qu'un faible trouble blanc, indice de la sulfonation presque complète de l'antipyrine.

Propriétés physiques et chimiques. — L'antipyrine sulfonate de sodium se présente sous l'aspect d'une masse amorphe, d'aspect vitreux, soluble dans l'eau en toutes proportions.

Action locale. — Appliquée sur la peau dont l'épiderme avait été excorié, l'action est nulle; sur les muqueuses, l'action est non plus vive, et douloureuse, comme dans le cas d'analgésine ordinaire, mais nulle

TOXICITÉ PAR INJECTION SOUS-CUTANÉE A DOSE MASSIVE

de l'antipyrine monosulfate de sodium

COBAYES

DATE heure	Signalément	Poids	Poids du produit injecté par kilo	Température	OBSERVATIONS. — AUTOPSIE
12 mai 8 h. 9 h. 9 20 10 20 11 » 1 40 2 40 3 45 5 20 6 »	Blanc œil noir	490	8 gr.	38°1	Injection sous-cutanée. Mort dans la nuit du 13 au 14.

TOXICITÉ PAR INGESTION A DOSE MASSIVE

de l'antipyrine monosulfonate de sodium

COBAYES

DATE heure	Signalément	Poids	Poids du produit injecté par kilo	Température	OBSERVATIONS. — AUTOPSIE
12 mai 8 h. 9 20 10 15 11 » 11 35 1 35 2 35 3 40 3 15 6 »	Blanc et jaune œil droit noir	490	8 gr.	37°8 36°5 38° 37°8 37°5 37°5 36°4 36°5 36°	Ingestion par la sonde à 9 heures. Mort dans la nuit du 12 au 13.
14 mai 8 h 8 45 10 20 2 10 4 10 5 45 21 mai 25 —	oreille gauche coupée	710 720 730	7 gr.	37°6 38° 37°9 37°4 37°1	Ingestion par la sonde.

encore, avec l'antipyrine sulfonée. Ainsi, 3^{cc} d'une solution au 1/3 d'antipyrine sulfonée, mis en contact avec la conjonctive du lapin, n'ont déterminé aucun phénomène fâcheux local. En même temps, rien à distance, pas de symptômes d'antipyrinisme, ni érythème, ni pemphigus, etc.

Toxicité. — Les auteurs n'ont pas déterminé très exactement, pour chaque espèce animale, le coefficient toxique de l'antipyrine ordinaire. Huchard se borne à limiter à 1 gr. 60, chez le lapin, la dose au-dessus de laquelle on a des effets toxiques. Au reste, il découle des études de Gley et Capitan que, par la voie sous-cutanée, l'équivalent toxique est de 1 gr. 50 environ ; par la voie intra-veineuse de 1 gr. 70 au maximum par kilo de matière vivante.

Mais point n'est besoin d'une précision mathématique dans la détermination du coefficient de toxicité de l'antipyrine officinale pour faire valoir la différence d'avec le coefficient toxique de l'antipyrine sulfonée.

Le tableau ci-joint montre que cette différence est considérable. La dose qui tue un kilog de poids vif, dans le cas d'antipyrine sulfonée, soit en injection sous-cutanée, soit en ingestion, est de 8 grammes. (cobaye.)

Injection intra-veineuse. — Deux essais de toxicité par injection intra-veineuse dans la veine marginale de l'oreille d'un lapin n'ont pu permettre de déterminer la toxique ; après avoir reçu : l'un 2 gr. 25 par kilog, l'autre 1 gr. 15 par kilog, la veine s'est obstruée par suite de la coagulation du sang, et l'injection n'a pu

TOXICITÉ PAR VOIE INTRAVEINEUSE

Solution à 4 0/0 d'antipyrine monosulfonate de sodium

LAPIN

Poids : 3 kilogr. 650 gr.
Température : 39°
Respiration : 88.
Cœur : 196.

Date : 4^{or} mai.
Vitesse moyenne d'écoulement par minute, 2 cc.
Volume total écoulé : 400 cc.

Heure	Nombre de c.c. écoulés	Respiration	Circulation	Température	OBSERVATIONS. — AUTOPSIE
					L'animal est mis en place pour dénuder sa jugulaire externe dans laquelle doit se faire l'injection. Quand la veine jugulaire est isolée, les moyennes sont prises.
2 h.15		72-84	192	38° 4	Début de l'injection.
2 34	7 5	52			
2 35			196		
2 39				37° 9	
2 40		52	184		
2 41	24 5				
2 45	30	60	188	38° 4	
3 13	76			36° 7	
3 15		52	180		
3 18	86				
3 20		48	160		
3 23	97			36° 3	
3 25	100				
3 29	107 5	40			
3 32				36° 2	
3 37	127	40	164		Respiration diaphragmatique.
3 45	140			36° 3	
3 50					
3 55	160	44	180	35° 4	
3 58					
4	180 5				
4 3				35° 8	
4 8	189				
4 15	200				
4 20	212 5	48	168		
4 25				35° 4	L'animal élimine.
4 27	226				
4 29			184		
4 32		46			
4 36	242				
4 40	250				
4 42				35° 7	
4 45	260				
4 50	270	44	168		Arrêt de l'injection.
5	292			35° 4	
5 5	300		160		

être poussée plus avant. Par cette même voie, mais nous adressant à la veine jugulaire, nous avons pu injecter 4 gr. 38 par kilog sans amener la mort de l'animal.

Nous représentons l'expérience *in-extenso* page 65. Elle a un véritable intérêt à un autre point de vue, sur lequel insistent MM. Lumière et Chevrotier. Elle montre que la propriété dangereuse qu'a l'analgésine de coaguler le sang, a en grande partie été atténuée. D'où corollaire : l'antipyrine sulfonée en injection intra-veineuse, occasionnera bien moins souvent des embolies que l'analgésine : 2^o possibilité d'utiliser dans une certaine mesure la voie intra-veineuse avec ce nouveau produit.

Nous voyons donc quelle dose énorme il sera possible, chez l'homme, d'administrer, si le produit a une action thérapeutique sur la température, le système nerveux, la nutrition, etc. des animaux.

Température. — Malheureusement cette action sur la température semble, disons-le tout de suite, faire défaut, ou être bien peu de chose. Nous avons expérimenté sur des cobayes. Un premier lot en bonne santé servait de témoin, l'autre lot avait été tuberculisé. Pendant deux mois en moyenne que ces animaux inoculés ont survécu, il nous a paru cependant que l'antipyriné sulfonée avait une légère action sur les exacerbations vespérales. En effet, nous avons noté des températures de 39° à 39°6, à trois heures du soir, chez des cobayes tuberculeux depuis un mois et soumis aux injections d'antipyrine sulfonée, alors que la

plupart des cobayes sains présentaient à la même heure des températures de 40° et au-dessus.

Cependant ces faits ne nous ont pas paru suffisamment avantageux pour justifier l'emploi du produit en clinique chez l'homme dans les maladies infectieuses.

DIGESTION PANCRÉATIQUE

Action amylotique

Antipyrine monosulfonate de sodium

Eau amidonnée à 25⁰⁰/₀₀.

Solution de pancréatine à 2,5⁰⁰/₀₀.

48 h. à l'étuve à 40°.

Date : 19 mai.

Ballons	Volume d'ampoïs	Volume sol. panc.	Poids du produit à essayer	Eau ajoutée	Volume total	Quantité de mat. réd.	Résultats avec témoin ram. à 1	Moyens	Variat.
	grammes	cent. cub.		cent. c.	cent. cub.				
T	76	20		10	106	0,273	1	1	1
T.	76	20		10	106	0,364	1	1	1
A	76	20	0,05		96	0,301	1,10	1,05	+ 0,05
A.	76	20	0,10		96	0,320	1,17	1,07	+ 0,07
B	76	20	0,25		96	0,357	1,30	1,16	+ 0,16
B.	76	20	0,50		96	0,345	1,26	1,16	+ 0,16
C	76	20	1 gr.		96	0,367	1,01	1,05	+ 0,05
C.	76	20	2 gr.		96	0,354	0,97	1,04	+ 0,04
D	76	20	3 gr.		96	0,370	1,01	0,75	— 0,25
D.									

Digestion. — Selon Hayem, les effets gastriques des nervins, et de l'analgésine en particulier, ont été peu étudiés. Il reconnaît que, dans une première phase, elle excite la sécrétion gastrique, tandis qu'elle amène une régression des glandes pepsiques dans une deuxième phase, après un mois par exemple.

Il nous est impossible de lui opposer les observations cliniques de l'antipyrine monosulfate de sodium, car elle n'a pas été introduite dans la pratique hospitalière. Voici des résultats d'un autre ordre obtenus dans les laboratoires de physiologie expérimentale de MM. Lumière.

Digestion des hydrocarbonés. — En général, légère augmentation dans la quantité de glucose sous l'influence de l'antipyrine sulfonée. Le maximum de rendement correspond à l'addition de 0 gr. 25 à 0 gr. 50 centigrammes d'antipyrine sulfonée. Tableau page 67.

Autre expérience « in vitro ». — Avec une solution de diastase à 1.5/600, on remarque, après quarante-huit heures de séjour à l'étuve à 40°, que les ballons ayant reçu 0 gr. 10 ou 0 gr. 50 centigrammes d'antipyrine sulfonée, contiennent une légère quantité de glucose en plus que les ballons neutres, c'est-à-dire témoins.

Nutrition. — Quoique l'étude de l'antipyrine officinale sur la nutrition reste ouverte, Lépine conclut que : 1° presque toujours l'antipyrine, à dose modérée, diminue l'urée ; 2° qu'à dose très forte, elle peut l'augmenter.

En est-il de même pour l'antipyrine sulfonée ?

D'abord, hâtons-nous de dire que des cobayes absorbant de faibles doses d'antipyrine sulfonée, les uns 0 gr. 05, les autres 0 gr. 10, et cela pendant près de trois mois, n'ont point diminué de masse.

Plusieurs chiens, durant quinze jours, recevant aussi

ACTION SUR LA NUTRITION DE L'ANTIPYRINE MONOSULFONATE

De Sodium

CHIEN NOIR, 2. — INGESTIONS

Variation des éléments de l'Urine

DATES	Poids	Dose administrée	ALIMENTATION		Vol. d'urine en 24 h.	Urée par litre	p ₂ O ₅ par litre	Na Cl par litre	Urée en 24 h.	p ₂ O ₅ en 24 h.	Na Cl en 24 h.	OBSERVATIONS
			Soupe	Boisson								
	K. G. C.											
24 avril	14	"	2,570	450	1,500	7.98	1.03	17.51	11.97	1.54	26.26	
30 "			1,980	600	1,800	5.05	0.46	12.55	9.09	0.82	22.59	
1 mai			2,560	550	1,950	2.52	0.23	13.33	4.91	0.44	25.99	
2 "			1,820	200	2,000	3.19	0.30	15.03	6.38	0.60	30.06	
3 "			2,130	425	1,900	5.85	0.35	15.81	11.11	0.66	30.03	
4 "			1,470	600	1,400	4.92	0.27	14.72	6.88	0.37	20.60	
5 "			670	250	1,900	4.92	0.66	15.19	9.34	0.66	28.86	
6 "			1,500	550	2,300	5.45	0.40	15.30	12.53	0.92	35.65	
7 "	13800		1,910	400	1,650	4.65	0.43	15.50	7.68	0.72	25.57	
8 "			2,150	350	1,900	4.52	0.46	15.19	8.50	0.87	28.86	
9 "		0 10	1,795	350	1,650	4.65	0.38	14.80	7.68	0.63	24.50	Ingestion par la sonde.
10 "			3,980	700	2,900	3.05	0.27	13.70	8.77	0.79	30.73	
11 "		0 10	3,680	450	2,800	3.65	0.22	11.33	9.68	0.63	33.43	—
12 "			1,900	200	1,650	3.99	0.38	16.34	6.58	0.63	26.96	—
13 "			3,600	650	2,200	2.79	0.32	16.34	6.14	0.71	35.94	—
14 "		0 10	2,570	800	2,300	3.72	0.33	15.65	8.56	0.77	35.99	—
15 "			3,670	450	2,100	2.39	0.31	15.30	5.02	0.65	32.14	—
16 "		0 10	770	450	1,450	5.32	0.31	17.30	7.71	0.45	25.10	—
17 "			2,920	400	1,900	5.32	0.52	18 "	10.10	0.99	34.3	—
18 "		0 10	2,180	400	2,050	4.12	0.43	15.60	8.50	0.88	30.7	—
19 "			3,540	450	1,700	5.30	0.60	18 "	9.01	1 "	30 "	—
20 "			3,560	500	2,720	3.4	0.41	16 "	5.25	1.41	44.80	—
21 "		0 10	3,170	1,050	2,870	3.8	0.43	16 "	10.9	1.23	45.90	—
22 "			3,870	700	3,050	3.4	0.48	15 "	10.3	1.46	45.7	—
23 "		0 10	3,080	700	2,500	2.5	0.42	15 "	6.2	1.05	37.5	—
24 "			3,300	450	1,900	4.7	0.40	17 "	8.9	0.76	32.3	—
25 "	14	"	2,490	700	1,680	4.3	0.58	19 "	7.2	0.97	31.9	—
26 "			1,920	450	1,500	10.3	0.98	18 "	4.6	0.44	8.10	—
27 "			2,050	500	1,940	3.4	0.60	17 "	6.5	1.16	32 "	—
28 "		1 "	2,150	550	1,500	4.12	0.47	16.80	6.18	0.70	25.20	—
29 "			3,360	700	2,200	2.92	0.32	16.60	6.42	0.70	36.50	—
30 "		2 "	1,760	400	1,250	5.85	0.37	17.70	7.31	0.40	22.10	—
31 "		3 "	3,340	600	1,450	3.99	0.30	17.20	5.78	0.43	14.9	—
1 ^{er} juin		4 "	3,800	550	2,800	4.65	0.39	15.90	13.02	1.09	44.5	—
2 "		3 "	2,670	750	2,250	4.38	0.46	15.30	9.85	1.03	34.4	—
3 "			2,170	850	2,000	3.32	0.27	16.80	6.64	0.54	33.60	—
4 "			1,750	300	1,350	3.99	0.32	17.70	3.79	0.30	16.80	—
5 "			3,350	1,200	1,750	5.78	0.48	17 "	9.76	0.84	24.7	—
6 "			2,430	350	1,850	5.18	0.58	19.70	9.58	1.07	36.40	—
7 "	15	"	3,430	600	2,750	3.99	0.31	16.10	10.97	0.85	44.20	—
8 "			3,200	1,050	2,800	4.12	0.35	14.90	11.50	0.98	41.70	—
9 "			500	200	1,500	7.44	0.79	13.30	3.74	0.35	6.88	—
10 "			3,440	350	3,200	3.59	0.50	16.80	11.48	1.60	53.70	—
11 "			3,370	300	3,000	3.72	0.34	14.90	11.16	1.02	44.70	—
12 "	15	"										—

Coefficient d'oxyd. 0.785

de faibles doses d'antipyrine monosulfonate de sodium n'ont point diminué de poids, mais les phénomènes d'assimilation n'ont pas non plus été augmentés. L'urée, ainsi que les sels urinaires, n'ont pas varié sensiblement. Pas de diminution.

Dans une deuxième période, les chiens ont absorbé des doses de 1, 2, 3, 4 grammes d'antipyrine sulfonée par jour. Le tableau page 69, nous permet de nous rendre compte de ce qui s'est passé. Le taux de l'urée a été de 2 gr. 95 à 5 gr. 85 par litre. Or, il était à peu près le même lorsque l'animal ne recevait pas d'antipyrine sulfonée. Malgré les fortes doses, donc pas d'augmentation de l'urée. Les variations dans le chiffre des phosphates ont été aussi insignifiantes.

Sécrétion urinaire. — Le tableau précédent nous permet d'ajouter que l'antipyrine sulfonée n'est pas davantage douée de propriétés diurétiques. Si la substance n'a pas eu d'action sur la qualité des urines, elle n'en a pas eu non plus sur la quantité.

HERMOPHÉNYL



(Mercure, phénol, disulfonate de sodium)

Ce composé à la fois organo-métallique et dérivé sulfoné a été découvert par MM. Lumière (1) qui l'ont obtenu en traitant à l'ébullition le phénol disulfonate de sodium en solution dans l'eau par l'oxyde de mercure.

Ils ont obtenu le corps qui nous occupe dans lequel les réactions ordinaires des sels de mercure ne se manifestent plus ; il ne précipite ni par les bases, ni par les alcalis, ni par le sulfhydrate d'ammoniaque.

Le métal s'y trouve en quelque sorte dissimulé. L'hermophényl ne précipite plus les matières albuminoïdes, ce qui permet de l'introduire facilement dans l'organisme.

Nous ne nous attarderons pas à rappeler les propriétés pharmacodynamiques de cette substance, propriétés déjà connues (2) ; nous ferons remarquer seu-

(1) Lumière et Perrin. C. R. 1901.

(2) Lumière et Chevrotier. Archives de médecine exp. 1901.

lement que sa toxicité par rapport à celle des sels de mercure ordinaires est notablement diminuée ; son pouvoir bactéricide et son action antivégétative sont un peu inférieurs à ceux du sublimé, mais encore très considérables malgré cela, puisqu'un cent millième d'hermophényl empêche la putréfaction du sang et du bouillon.

Le mercure phénol disulfonate de sodium a conservé incontestablement l'action spécifique des sels de mercure dans le traitement de la syphilis (1).

Ce dérivé sulfoné semble donc comme l'ichthyol faire exception à la loi que notre travail a pour but de confirmer. Il a conservé une action indéniable que nous nous proposons d'expliquer dans un chapitre suivant.

DESTINÉE DES SULFONIQUES DANS L'ORGANISME

Elimination

Grâce à leur grande solubilité et à leur stabilité, les dérivés sulfoniques sont facilement absorbés ; ils ne réagissent que très difficilement et incomplètement sur les tissus avec lesquels on les met en contact, ils sont donc par conséquent susceptibles de pénétrer facilement dans l'organisme.

Baumann, Rabuteau, Salkowski, Nicolas ont étudié le mode d'élimination des dérivés sulfonés.

(1) Reynès. Marseille médical.

Baumann (1) reconnut le premier que l'élimination des matières colorantes sulfo-conjuguées est très rapide et il considère ce fait comme la cause principale de leur faible toxicité.

Rabuteau (2) a remarqué aussi que le sulfophénate de sodium administré à la dose de 2 gr. 5 est éliminé par le rein d'une manière intégrale ou presque intégrale, dans l'espace de 24 heures et sans avoir subi de décomposition.

Salkowski (3) confirme les résultats précédents en étudiant l'élimination de l'iséthionate d'ammoniaque.

Enfin, J. Nicolas (4) dans une thèse récente, qui a pour objet précisément de rechercher le sort des sulfoniques dans l'organisme, formule les conclusions suivantes :

I. — Les dérivés sulfonés sont éliminés très rapidement par le rein.

II. — L'élimination est complète au bout de trois ou quatre jours.

III. — Ils s'éliminent sous trois états :

1° La moitié environ passe dans l'urine sans décomposition ;

2° Une autre partie est oxydée ;

3° Le reste passe à l'état d'éther de Baumann.

D'après les recherches que nous avons faites, la caféine, l'antipyrine sulfoniques paraissent se com-

(1) *Thérapeutische Monats Hefte*, 1887.

(2) *Société de Biologie*, 1881.

(3) *Arct. für die Ges. phys.*, IV, 1891.

(4) *Thèse Lyon*, 1901.

porter de la même manière; ces différentes substances ont été retrouvées facilement dans l'urine, sans que l'on ait pu y déceler d'autres produits provenant de l'altération de ces sulfoniques.

Dans tous les cas, l'élimination a été rapide et n'a jamais excédé trois jours..

Considérations générales résultant de l'étude des dérivés sulfonés

Nos expériences personnelles nous ont montré, comme on a pu le constater dans tous les précédents chapitres, que la quinine sulfonique ne possède plus les propriétés spécifiques si précieuses de la quinine ordinaire. Elle ne constitue plus qu'un sel inerte sans action sur l'hématozoaire du paludisme.

La caféine sulfonate de sodium ne réagit plus sur le cœur et la diurèse que l'on attribue à la caféine peut être considérée comme nulle dans les dérivés sulfonés; aussi les symphorols qui sont des sels de ce sulfo-conjugué ont-ils dû être abandonnés.

Nous avons vu aussi que l'antipyrine sulfonée est complètement dépourvue de toute propriété antipyrétique et analgésique. Les sulfophénates, l'aseptol, l'asaprol, la lorétine, l'antiseptol ne sont que des antiseptiques très inférieurs, si on les compare aux produits dont ils dérivent.

Le gaïacyl n'est plus que faiblement anesthésique.

De même les qualités de l'orthoforme sont considérablement atténuées dans l'orthoforme sulfoné.

La cosaprine et la phésine ne sont que de très médiocres antithermiques ; la cocaïne et la strychnine sulfonate de sodium sont des substances qui ont perdu les avantages que possèdent les alcaloïdes correspondants.

MM. Lumière ont constaté également que pour les corps suivants : anilide, phényl-hydrazine, acétone, chloroforme, anisidine, amido-antipyrine, pyramidon, etc..., la sulfo-conjugaison détruit également toutes les propriétés utiles que la thérapeutique pourrait mettre à profit.

On ne peut donc guère citer jusqu'ici que deux médicaments sulfoniques ayant conservé une certaine activité : l'ichthyol sulfate d'ammoniaque et l'hermophényl.

Tous ces corps d'ailleurs actifs ou inertes sont solubles et relativement peu toxiques.

Ces constatations conduisent logiquement aux questions suivantes :

Pourquoi la sulfonation supprime-t-elle, dans l'immense majorité des cas, l'activité des médicaments dans lesquels cette substitution est réalisée ?

Pour quelles causes cette règle n'est-elle pas absolue et souffre-t-elle des exceptions ?

MM. Lumière ont une réponse rationnelle à la première question en remarquant que l'introduction d'un groupement acide et plus spécialement SO^3H dans la molécule des corps organiques confère à ces corps une stabilité très grande. Les agents chimiques réagissent

sur eux bien plus difficilement et on conçoit alors que de telles substances puissent traverser l'organisme sans être décomposées, sans déterminer les phénomènes chimiques inhérents à l'activité thérapeutique.

Cette grande résistance à la décomposition explique de même la faible toxicité des sulfo-conjugués.

Ces auteurs ont en outre expliqué de la façon suivante, les exceptions que nous avons signalées dans le cas de l'ichthyol sulfate d'ammonium et de l'hermophényl.

Pour le premier, l'ichthyol sulfate d'ammonium, nous nous trouvons en présence d'un corps dont la molécule est très compliquée et qui doit vraisemblablement ses qualités au soufre qu'il renferme non pas dans le groupement SO^3H , mais qui s'y trouve fixé sous un autre état ; ce soufre est moins stable sans doute, plus mobile, et peut, à un moment donné, se séparer du reste de la molécule pour exercer son action.

D'autres fonctions chimiques peuvent aussi avoir quelque influence, mais il est probable qu'elles existent dans un noyau ou un groupement chimique de la molécule différent de celui qui renferme le groupe sulfonique.

Dans l'hermophényl, le mode de liaison du mercure n'a pu être précisé, mais l'étude chimique de ce produit démontre que le métal est susceptible de se séparer assez facilement du phénol disulfonate de sodium auquel il est combiné. C'est grâce à cette faible stabilité que l'hermophényl a conservé une activité non douteuse.

La sulfonation du phénol a présenté dans ce cas

L'avantage de solubiliser ce composé qui, par sa forme organo-métallique dissimule le métal qu'il renferme, évite la précipitation des albuminoïdes et permet, par conséquent, de faire pénétrer dans l'organisme un élément, le mercure, qui sans cette double condition ne pourrait être que très irrégulièrement absorbé.

La sulfonation, d'après toutes ces remarques doit être réservée : 1° pour les corps trop instables, auxquels on voudrait conférer une plus grande résistance à la décomposition ; 2° pour les substances à noyaux ou groupements chimiques multiples, en introduisant la fonction acide SO_3H dans celui de ces noyaux ou groupements qui ne présente pas d'activité ; 3° ou bien encore dans le cas des corps complètement insolubles dans l'eau et dans les liquides de l'organisme, pour certains organo-métalliques par exemple.

CONCLUSIONS

I. — L'introduction d'un groupement acide salifiable permet, dans un grand nombre de cas, d'augmenter la solubilité des corps dans lesquels cette substitution est réalisée.

On a tenté très fréquemment d'utiliser cette remarque pour solubiliser les médicaments, et c'est principalement à la sulfonation que l'on s'est adressé dans ce but.

II. — Les substitutions acides, tout en solubilisant les substances dans lesquelles on les fixe et en facilitant leur absorption, jouissent de la propriété d'augmenter considérablement leur stabilité et d'atténuer, par conséquent, leur action sur l'organisme.

III. — Nos expériences, qui ont porté sur un grand nombre de dérivés sulfonés ont invariablement confirmé cette loi établie par MM. Lépine et Cazeneuve (pour les dérivés sulfonés des matières colorantes) d'après laquelle la sulfonation diminue dans une très large mesure la toxicité des médicaments.

IV. — Nous avons étudié d'une façon à peu près complète les propriétés pharmacodynamiques de quelques sulfoniques (quinine, caféine, antipyrine, etc.) et nous avons constaté que les substances ainsi modifiées deviennent inertes et perdent leurs avantages thérapeutiques.

Indépendamment de la plus grande solubilité, aucune propriété nouvelle intéressante ne semble résulter de cette modification.

V. — Cependant, la sulfonation peut avoir dans un petit nombre de cas particuliers des avantages incontestables (ichthyol, hermophényl, etc.).

Elle atténue la trop grande activité des corps dont la toxicité élevée constitue une entrave à l'emploi dans la pratique courante; elle peut, en outre, rendre des services en permettant d'introduire dans l'organisme des substances qui, sans cette modification, seraient insolubles, inertes ou mal absorbées.

VU :

Le Président de la Thèse,

SOULIER.

VU :

Pr le Doyen, l'Assesseur,

LACASSAGNE.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Lyon, le 10 janvier 1902.

Le Recteur,

Président du Conseil de l'Université,

GABRIEL COMPAYRÉ.

BIBLIOGRAPHIE

- 1811 LAURENT. — Annales de phys. et de chimie.
- 1881 RABUTEAU. — Soc. biolog. Sulfophénates de sodium.
- 1882 RABUTEAU. — Soc. biolog. Sulfo-crésylates.
Ichthyol, Bullet. thérapeut., 1883, 84, 86, 88, 97, 93,
95, 97, 98.
— Central. blatt. fur gena. therapie, 1883.
— Précis de thérapeutique, 1896, 1^{re} part.
- 1884 STOLNIKOW. — Zeitsch f. phys. chimie.
- 1885 LÉPINE, CAZENEUVE. — C. R. des séances de l'Académie des Sciences, 26 août, 16 nov., 7 décembre.
- 1887 G. ERLICH (de Berlin). — Therapeutisch-monatshefte.
Importance thérapeutique du groupe remplaçant
de l'acide sulfonique.
- 1888 Journal de pharmacie, sosoïodol
- 1890 » » »
- 1890 » » gaïacyl
- 1980 » » lorétine.
- 1889 Arch. der pharmacie, thiol.
— Pharmacie centralblatt (Hubbert) thiol.

- 1891 E. EGASSE. — Ichthyol.
- 1892 STAKLER et DUBIEF. — Thiol.
— STAKLER et DUBIEF. — Asaprol.
— BOMPART. — Thèse Paris, asaprol.
- 1893-94 Annales de Merck, symphorol.
- 1894 Britisch médical journal
- 1893 E. EHRMANN et GRUNDELACH. — Bulletin thérap., 83.
— HEINTZ et LIEBKNECHT. — Deutsche méd. Wochensch.
— Arch. der pharmacie (ein neues antisepticum zurersatz der iodoforms).
- 1894 R. HEYL. — Sulfocateine als diucréticum,
- 1893 DUJARDIN-BEAUMETZ, DUBIEF. — Bull. thérap.
- 1891 C. HESS. — Liebigs Annalen.
— SALKOWSKI. — Elimin. des sels ammoniacaux sulféthyle.
- 1895 TARROZZI. — Bulletino chimico farmaceutico sulfophénates IV a.
- 1897 Union pharmaceutiq., phésine.
- 1895 MONCOUR. — Revue des maladies de l'enfance.
- 1897 FOLLOWELL. — Thèse gaiäacyl.
- 1898 STKWIS. — Leçons de pharmacothérapie (sosol, alumnol.
— Union pharmac., anesthésie par le gaiäacyl.
— FUREISA. — Bulletin thérapeutique.
- 1899 Erstes Zeits pharmacie, sulfophénate.
— Presse médical, thiocol.
— Bulletin commercial (sulfonique de l'acide éosolique).
— A. SCHUDMARK (de Vienne). — Cosaprine.
— MARAMALDI. — (Presse médicale) thiocol.

- 1900 CARTAZ. — (Nature) gaïacols.
— P. JACOB. — Thèse orthoforme sulfoné.
- 1901 NICOLAS. — Thèse, élimination des sulfonés aromatiques.
- 1900 BALDACINNI. — Pharmaceutical journal, sulfo-phénate Li-Cd.
- 1901 VOGT. — Revue thérapeut., 15 X. Thiocol.
— A. LUMIÈRE, L. LUMIÈRE, J. CHEVROTIER. — C. R. 21 janvier, p. 145.
— A. LUMIÈRE, L. LUMIÈRE et F. PERRIN. — C. R., 1^{er} mars, p. 625.
— Arch. de méd., expérimentale, mai, 1901.
— A. LUMIÈRE, L. LUMIÈRE et Jean CHEVROTIER.
-

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
Introduction.....	1
Généralités sur les dérivés sulfoniques au point de vue chimique.....	4
Historique	11
Quinine sulfonée.....	27
Caféine sulfonée.....	72
Antipyrine sulfonée.....	98
Hermophényl	122
Destinée des sulfoniques dans l'organisation. Elimination	124
Considérations générales résultant de l'étude des dérivés sulfonés.....	127
Conclusions	133
Bibliographie.....	135

Imprimerie MOUGIN-RUSAND. — WALTENER et C^{ie}, successeurs
3, rue Stella — Lyon
